



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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.
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-7-2013

Warszawa, kwiecień 2013

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało nie występowało o opinię do ekspertów klinicznych. Po akceptacji Dyrektor OT w pracach nad niniejszym raportem wykorzystano stanowiska ekspertów klinicznych przygotowane dla produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu) we wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. [REDACTED]

Otrzymało opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

Następujący eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

[REDACTED]

2. [REDACTED]

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektor OT opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowane skróty:

- ABI – abirateron w skojarzeniu z prednizonem
AIAT – aminotransferaza alaninowa
AKL – analiza efektywności klinicznej
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO – *American Society of Clinical Oncology*
AspAT- aminotransferaza asparaginianowa
ASRO – *American Society for Radiation Oncology*
ASTRO – *American Society for Radiation Oncology*
AUA – *American Urological Association*
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
BFI (ang. *Brief Fatigue Inventory*) – przeglądowy kwestionariusz zmęczenia
BIA – (z ang. *budget impact analysis*), analiza wpływu na system ochrony zdrowia
BP (ang. *blood pressure*) – ciśnienie tętnicze
BPI-SF (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*) – przeglądowy kwestionariusz bólu – krótka forma
BSC (ang. *best supportive care*) – najlepsze leczenie wspomagające
CaUA – *Canadian Urological Association*
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMKP – Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
CTC (ang. *circulating tumor cell*) – krążące komórki rakowe
CUA - *Cost-Utility Analysis*, analiza kosztów-użyteczności
DOX – doksorubicyna
DPIP (ang. *duration of pain intensity palliation*) – trwanie paliacji nasilenia bólu
EAU – *European Association of Urology*
ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*
EMA (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków
ESMO – *European Society for Medical Oncology*
FDA (ang. *Food And Drug Administration*) – Urząd ds. Żywności i Leków
G-CSF (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*) - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GGN – górna granica normy
HR (ang. *hazard ratio*) – hazard względny
HYD – hydrokortyzon
i.v. – dożylnie
ITT (ang. *intention-to-treat*) – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LHRH – luteinizujący hormon – realizujący hormon
mCRPC - *metastatic castration-resistant prostate cancer*, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
MIT+HYD – mitoksantron w skojarzeniu z hydrokortyzonem
MIT+PRE – mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem
MIT+PRE – mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem
MR – rezonans magnetyczny
MTC (ang. *mixed treatment comparison*) – metaanaliza sieciowa
MZ – Ministerstwo Zdrowia
NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*
NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria*) – powszechne kryteria zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS (ang. *National Health Service*) – Narodowy Dostawca Usług Zdrowotnych
NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*
NNT (ang. *Number Needed to Treat*) – liczba pacjentów potrzeba do wystąpienia jednego pozytywnego zdarzenia
OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite
p.o. – doustnie
pc. – powierzchni ciała

PCWG – Prostate Cancer Working Group

PFS (ang. *progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby

PLC+PRE – placebo w skojarzeniu z prednizonem

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 – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

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 – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

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 – podmiotu odpowiedzialnego (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż podmiot odpowiedzialny (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości podmiotu odpowiedzialnego)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	10
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	10
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	10
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	11
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	11
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	11
2.3.1. Interwencje	11
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	12
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	12
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek.....	12
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	13
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	13
2.3.2. Komparatory	14
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	14
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	14
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	14
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	15
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie	15
zdrowia lub wskazaniu w Polsce	15
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną	15
ocena.....	15
3. Opinie ekspertów	17
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	19
4.1. Rekomendacje kliniczne	19
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
5. Finansowanie ze środków publicznych	21
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	21
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	21
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	22
6.1. Analiza kliniczna	22
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	22
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	35
6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych.....	39
6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych.....	39
6.1.5. Wyniki analizy klinicznej	39
6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	39

6.1.5.1.1.	Informacje z raportu	39
6.1.5.1.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	42
6.1.5.1.3.	Inne odnalezione informacje.....	42
6.1.5.2.	Bezpieczeństwo	43
6.1.5.2.1.	Informacje z raportu	43
6.1.5.2.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	48
6.1.5.2.3.	Inne odnalezione informacje.....	48
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	50
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	50
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	53
6.2.3.	Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych).....	53
6.2.4.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	53
6.2.4.1.	Informacje z raportu	53
6.2.4.2.	Inne odnalezione informacje.....	56
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	57
6.3.1.	Metodologia oceny	57
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	61
6.3.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM.....	61
6.3.4.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	61
6.3.4.1.	Informacje z raportu	61
6.3.4.2.	Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w AOTM	61
6.3.4.3.	Informacje z innych źródeł	63
6.3.5.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	63
7.	Podsumowanie.....	64
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	64
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	64
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	64
8.	Piśmiennictwo	67
9.	Załączniki	69

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2013. 03.21 MZ-PL-460-14444-34/GB/13

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2013.04.30

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

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.

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

W piśmie zlecającym Minister Zdrowia poprosił o wydanie rekomendacji „mając na uwadze zagrożenie narażenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na nieuzasadnione wydatki”.

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Octan abirateronu (Zytiga®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. Alliance Pharma Sp. z o.o. – Mitoxantrone (mitoksantrone)
 2. Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. - Docetaxel-Ebewe (docetaxelum)
 3. Egis Pharmaceuticals PLC - Taxegis (docetaxelum)
 4. Hospira UK Limited - DocetaxelHospira (docetaxelum)
 5. TevaPharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - DocetaxelTeva (docetaxelum)
-

2. Problem decyzyjny

W dniu 21 marca 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 23.03.2013 r. znak: MZ-PL-460-14444-34/GB/13 z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej, z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: chemioterapii niestandardowej, obejmującego **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.** (na podstawie art. 31e ust. 1a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych). Minister Zdrowia poprosił również o określenie maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych. Termin realizacji zlecenia został wyznaczony na 30 kwietnia 2013 r.

Pismem z dnia 26.03.2013 r., znak: AOTM-OT-431-6(3)/JM/2013 AOTM zwróciła się do Ministra Zdrowia z prośbą o zaakceptowanie przygotowania raportu dla oceny niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej w oparciu o analizy HTA dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu) dostosowując je do przedmiotowego problemu decyzyjnego oraz aktualizując je w obrębie nowych dowodów naukowych i niezbędnych danych kosztowych.

W dniu 08.04.2013 r. do AOTM wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 05.04.2013 r., znak: MZ-PLA-460-15020-503/ISU/13 akceptujące sposób oceny zaproponowany przez AOTM dla przedmiotowej technologii medycznej.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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

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 1. 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, 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, naglące 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.

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 wielogniskowo. 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 okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

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].

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Powikłaniami raka gruczołu krokowego są: zatrzymanie moczu lub utrudnienie odpływu, nietrzymanie moczu, zespół ucisku rdzenia kręgowego, cytopenia (w przypadku zaawansowania nowotworu), miejscowa ekspansja zmian przerzutowych poza obręb kości (prowadzą do ubytków neurologicznych i bólu neuropatycznego oraz do powstawania wyczuwalnych palpacyjnie zmian np. w obrębie żebra), zaburzenia krzepnięcia [Krzemieniecki 2012].

Kiedy objawy przerzutów w raku gruczołu krokowego wystąpią pomimo supresji androgenowej, oczekiwana długość życia bez terapii przeciwnowotworowej wynosi mniej niż 1 rok w 50% przypadków [Prescrire 2013].

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Ocenianą substancją leczniczą jest octan abirateronu (preparat Zytiga 250, tabl., 250 mg, 120 tabl., EAN 13: 5909990896363). Lek podawany jest doustnie. Octan abirateronu (Zytiga) jest zamieniany *in vivo* 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 zawierającym octan abirateronu zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z agonistami LHRH (lub orchidektomią). [CHPL Zytiga]

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Celem chemioterapii paliatywnej jest wydłużenie czasu przeżycia (np. docetaksel, kabazytaksel, abirateron) oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel, abirateron). [PUO 2011].

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Tabela 2. Opis świadczeń alternatywnych.

Interwencja	Uwagi
Objawowe postępowanie paliatywne	- najczęściej stosowana opcja terapeutyczna w przedmiotowym wskazaniu w Polsce (ok. 60-70% wszystkich pacjentów), - 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.
Docetaksel – powtórna terapia w skojarzeniu ze steroidami	- 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, - wymieniony przez 1 eksperta klinicznego jako technologia aktualnie stosowana w ocenianym wskazaniu w Polsce i 1 praktyka jako leczenie zalecane w wytycznych (EAU 2011), - jest zarejestrowany centralnie w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów z hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (wg ChPL Taxotere), - zalecany do stosowania w polskiej (CMKP 2009) i zagranicznych (NCCN 2013, EAU 2012, Prescrire 2012, CaUA 2010) wytycznych klinicznych. - finansowany w ramach chemioterapii m.in. w leczeniu raka gruczołu krokowego.
Kabazytaksel w skojarzeniu ze steroidami	- jest zarejestrowany centralnie w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematami chemioterapii zawierającymi docetaksel (wg ChPL Jevtana), - 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, - zalecany do stosowania w polskich (PUO 2011, CMKP 2009) i zagranicznych (NCCN 2013, EAU 2012, Prescrire 2012) wytycznych klinicznych. - niezalecany przez NICE 2012 i AOTM 2012 w ocenianym wskazaniu, - finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej.
Mitoksantron w skojarzeniu ze steroidami	- jest zarejestrowany w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne (Mitoksantrone), - finansowany w ramach chemioterapii w trybie importu docelowego. - wymieniony przez 2 ekspertów klinicznych jako technologia obecnie stosowana w ocenianym wskazaniu w Polsce, - zalecany do stosowania w zagranicznych (NCCN 2013, EAU 2012, Prescrire 2012, CaUA 2010) wytycznych klinicznych.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dwoje ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię określiło liczebność populacji docelowej zaznaczając jednocześnie, iż są to oszacowania własne. [redacted] wskazał, iż liczebność będzie wynosić ok. 900-1200 pacjentów, natomiast [redacted] określiła liczebność na poziomie 500 pacjentów.

Dokładne oszacowania populacji docelowej zostały opisane w podrozdziale 6.3.1.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Tabela 3. Opis wnioskowanej interwencji

Nazwa produktu leczniczego	Zytiga (octan abirateronu)
Zarejestrowane dawki i postać	250 mg, tabletki, 120 tabl., EAN 13: 5909990896363
Zalecana dawka	1000 mg dziennie, tj. 4 tabl. podawane jednorazowo raz na dobę w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z pokarmem.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, Kobiety które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży, Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [Klasa C wg Child-Pugh].
Interakcje z innymi	Podawanie z pokarmem znacząco zwiększa wchłanianie octanu abirateronu. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku razem z pokarmem (nie wolno go podawać

produktami	razem z nim). W badaniu określającym wpływ octanu abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem) na pojedynczą dawkę dekstrometofanu (substrat CYP2D6), całkowite narażenie na dekstrometofan (pole pod krzywą AUC) zwiększyło się około 2,9 razy. AUC ₂₄ dekstrometofanu, czynnego metabolitu dekstrometofanu zwiększyło się o około 33%. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania leku Zytiga jednocześnie z produktami leczniczymi aktywowanymi lub metabolizowanymi przez CYP2D6, szczególnie z wąskim indeksem terapeutycznym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6 (np.: metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon i tramadol → ostatnie trzy produkty wymagają CYP2D6 do wytworzenia metabolitów czynnych przeciwbólowo). W oparciu o dane <i>in vitro</i> , Zytiga jest inhibitorem wątrobowego enzymu metabolizującego leki CYP2C8 (np.: paklitaksel, repaglinid). Brak jest danych klinicznych dotyczących jego stosowania z lekami metabolizowanymi przez CYP2C8. W oparciu o dane <i>in vitro</i> , Zytiga jest substratem cytochromu CYP3A4. Nie badano w warunkach <i>in vivo</i> wpływu na jego farmakokinetykę silnych inhibitorów CYP3A4 (np.: ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, atazanawiru, nefazodonu, sakwinawiru, telitromycyny, rytonawiru, indynawiru, nelfinawiru, worykonazolu) lub induktorów (np.: fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, ryfabutyny, ryfapentyny, fenobarbitalu). Podczas terapii należy ich unikać lub stosować z zachowaniem ostrożności.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Komisja Europejska w dniu 05.09.2011 r. przyznała produktowi leczniczemu Zytiga pozwolenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej (nr EU/1/11/714/001) [EPAR 2012]

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002321/WC500112861.pdf.

W dniu 18.12.2012 r. Komisja podjęła decyzję o rozszerzeniu wskazań rejestracyjnych dla niniejszego leku o nową populację z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację u dorosłych mężczyzn, którzy nie mają lub mają łagodne objawy po niepowodzeniu terapią androgenową, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002321/WC500128548.pdf

Amerykańska FDA zarejestrowała lek w dniu 28.04.2011 r. do stosowania w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię opartą na docetakselu.

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm253139.htm>

W dniu 10.12.2012 r. FDA zatwierdziła rozszerzenie wskazania dla octanu abirateronu (Zytiga) w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację.

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm331628.htm>

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy Zytiga jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:

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

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Zlecenie MZ dotyczy leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela 4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDAKTOWANE]	Oporny na kastrację rak stercza przed chemioterapią liczba osób w Polsce z w/w wskazaniem: ~2000 liczbę nowych przypadków w ciągu roku: ~1200 (szacunek własny)
[REDAKTOWANE]	Brak wskazań
[REDAKTOWANE]	Brak wskazań
[REDAKTOWANE]	Brak wskazań
[REDAKTOWANE]	Brak wskazań

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Pismem zleającym z dnia 21.03.2013 r. znak: MZ-PL-460-14444-34/GB/13 Minister Zdrowia poprosił także o przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, obejmującego podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Niniejsze świadczenie zostanie ocenione w oddzielnym raporcie nr AOTM-OT-431-6/2013.

W dniu 16 listopada 2012 r. do 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 (leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel) i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji. Jednak postępowanie w tej sprawie zostało zawieszono na wniosek podmiotu odpowiedzialnego (pismo Ministra Zdrowia z dnia 09.01.2013 r. znak: MZ-PLA-460-14491-122/MP/12). Pismem z dnia 04.04.2013 r. znak: MZ-PLR-460-16347-6/BR/13 Minister Zdrowia poinformował Agencję o odwieszeniu postępowania w przedmiotowej sprawie. Prace nad oceną niniejszego wniosku trwają (analiza weryfikacyjna AOTM nr AOTM-OT-4351-27/2012).

W 2012 r. w AOTM oceniono 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”. W niniejszej sprawie wydano stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2012 z dnia 18.06.2012 r., w którym **uznano za zasadne usunięcie** niniejszego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. Przedmiotowe stanowisko uzasadniono brakiem wiarygodnych oszacowań efektywności kosztowej w Polsce (dane brytyjskie – ok. 60 000 GBP/QALY oraz cena leku w Polsce sugerują, że lek jest kosztowo nieefektywny), pomimo że octan abirateronu, stosowany w skojarzeniu z prednizonem, wykazuje efektywność kliniczną w ocenianym wskazaniu. Z kolei w rekomendacji nr 27/2012 z dnia 18.06.2012 r. Prezes AOTM **nie rekomendował** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania ww. świadczenia opieki zdrowotnej, do czasu uruchomienia odpowiedniego programu lekowego.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-29-2012-octan_abirateronu/Stanowisko_RP_AOTM_34_octan_abirateronu_rak_prostaty.pdf

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-29-2012-octan_abirateronu/RP_27_2012_Abirateron.pdf

Ponadto AOTM przygotowała opinię na prośbę Ministra Zdrowia (pismo z dnia 26.09.2012 r., znak: MZ-PA-460-16768-5/KK/12) w sprawie określenia ceny leku, przy której octan abirateronu w ocenianym wskazaniu w ramach chemioterapii niestandardowej będzie efektywny kosztowo (pismo z dnia 17.10.2012 r., znak: AOTM-OT-431-26(38)/TG/2011).

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 5. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDAKTOWANE]	„brak aktywnego leczenia: zdecydowana większość chorych mitoksantron + prednizon: ok. 5% chorych ponowne leczenie docetakselem: ok. 10% chorych kabazytaksel: pojedyncze przypadki”
[REDAKTOWANE]	„Brak innych technologii, tylko możliwe terapie alternatywne w prospektywnych badaniach klinicznych”
[REDAKTOWANE]	„Obecnie brak jest w Polsce możliwości leczenia chorych z rakiem stercza opornych na kastrację po terapii docetakselem”
[REDAKTOWANE]	„Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami PTOK jedyne leki, 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.”
[REDAKTOWANE]	„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.”

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tabela 6. Interwencje, które mogą obecnie zastąpić przedmiotową technologię wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDAKTOWANE]	„brak aktywnego leczenia”
[REDAKTOWANE]	„MDV3100 - antyandrogen. kabazytaksel jako chemioterapia ratująca”
[REDAKTOWANE]	„Obecnie jedyną opcją przy braku możliwości leczenia II rzutu po docetakselu są manipulacje hormonalne, leczenie paliatywne p. bólowe lub brak aktywnego leczenia”
[REDAKTOWANE]	„Brak aktywnego leczenia, obserwacja”
[REDAKTOWANE]	„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.”

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 7. Interwencja najtańsza stosowana w przedmiotowym wskazaniu wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDAKTOWANE]	„brak aktywnego leczenia”
[REDAKTOWANE]	„brak”
[REDAKTOWANE]	„Brak jest obecnie w Polsce chemioterapii II rzutu raka stercza opornego na kastrację.”
[REDAKTOWANE]	„Obserwacja”
[REDAKTOWANE]	„Nie jest nam znana żadna inna technologia (tańsza?) tak skutecznie lecząca nowotwory wskazane powyżej”

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 8. Interwencja najskuteczniejsza, z którą można porównywać przedmiotową technologię wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDAKTOWANE]	"brak skutecznych, dostępnych technologii"
[REDAKTOWANE]	"Octan abirateronu"
[REDAKTOWANE]	"Brak takiego postępowania."
[REDAKTOWANE]	„Aktualnie nie ma żadnej rekomendowanej strategii terapeutycznej do leczenia chorych po niepowodzeniu terapii docetaksemem”
[REDAKTOWANE]	„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.”

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 9. Interwencje rekomendowane w polskich zaleceniach klinicznych, z którą można porównać przedmiotową technologię wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDAKTOWANE]	„Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (2011): kabazytaksel, abirateron European Association of Urology Guidelines (2011): kabazytaksel, ponowne leczenie docetaksemem”
[REDAKTOWANE]	"Octan abirateronu, kabazytaksel"
[REDAKTOWANE]	„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]	„W rekomendacjach PTOK dotyczących leczenia raka gruczołu krokowego sugeruje się możliwość stosowania octanu abirateronu lub kabazytakselu”
[REDAKTOWANE]	„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. „

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 10. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stawisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
kabazytaksel			
„Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”	Stawisko 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 zasadne usunięcie 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 wykazuje skuteczność kliniczną w przedmiotowym wskazaniu. Jednakże z powodu wartości wskaźników efektywności/użyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności, należy uznać terapię kabazytaksemem za kosztowo nieefektywną .	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie , z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej , świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości. Niewielkie wydłużenie wskaźnika przeżycia wobec wysokiego ryzyka działań niepożądanych (powikłania o znacznym nasileniu i stanowiące zagrożenie życia) oraz wysoki koszt terapii 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).
--	--	--	--

3. Opinie ekspertów

Tabela 11. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji.

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
[REDAKTOWANE]	<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 liczba 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>
[REDAKTOWANE]	<p>„Leczenie raka gruczołu krokowego z 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.</p> <p>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>„Brak argumentów „przeciw”.”</p>	<p>„Stanowisko podobne jak przedstawione w kolumnie „Argumenty za finansowaniem”</p>
[REDAKTOWANE]	<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 docetaksel.”</p>
[REDAKTOWANE]	<p>„Octan abirateronu jest jednym z kilku leków, które w badaniach klinicznych III fazy znamienne wydłużyły czas przeżycia całkowitego chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczenia docetaksel. 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 docetaksel 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 wyraźniej częściej w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. W porównaniu do drugiego zarejestrowanego aktualnie leku - kabazytakselu, octanu abirateronu charakteryzuje się</p>	<p>„Brak danych dotyczących jakości życia z badania rejestracyjnego dla octanu abirateronu stosowanego po niepowodzeniu chemioterapii docetaksel.”</p>	<p>„Uważam finansowanie octanu abirateronu w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu chemioterapii docetaksel 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 docetaksel wykazało, że jakość życia pacjentów leczonych octanem abirateronu była znamienne lepsza niż leczonych placebo (Ryan CJ NEJM 2012),”</p>

	podobną aktywnością kliniczną oraz zdecydowanie lepszym profilem bezpieczeństwa. Octan abirateronu to aktualnie najbezpieczniejszy, zarejestrowany przez EMEA lek w terapii zaawansowanego, opornego na kastrację i docetaksel raka gruczołu krokowego.”		
██████████ ██████████ ██████████ ██████████	„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.”

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Odnaleziono jedną rekomendację wydaną przez Polską Unię Onkologii w 2011 r. [PUO 2011]

W odnalezionej rekomendacji octan abirateronu zalecany jest jako jedna z opcji leczenia w przedmiotowym wskazaniu, wskazuje się na pozytywne efekty biorąc pod uwagę czas przeżycia oraz jakość życia.

Inne kraje

Tabela 12. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
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.	Octan abirateronu z prednizonem jest zalecany do stosowania u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po terapii docetakselem (1).
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 abirateronem wydaje się być akceptowalne względem jego skuteczności. Efekty niepożądane mogą być poważne, ale dopuszczalne przy utrzymaniu stałej kontroli. Skojarzenie abirateronu z prednizonem zmniejsza, ale nie redukuje, niektóre z efektów niepożądanych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanego leku (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 prednizonem.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2012	Ponowna ocena abirateronu w skojarzeniu z prednizonem/ prednizonem w terapii opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych, u których nie powiodło się leczenie docetakselem	<u>Rekomendacja:</u> Komisja rekomenduje włączenie Abirateronu do listy leków refundowanych we wskazaniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych, u których nie powiodło się leczenie docetakselem ze względu na oporność lub nietolerancję, którzy na Skali Sprawności WHO są zakwalifikowani do co najmniej 2 grupy. 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 ¹). 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	Abirateron w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, poprzednio leczonego na podstawie schematu opartego na	<u>Rekomendacja:</u> Abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizonem jest rekomendowany jako opcja w terapii przedmiotowego wskazania w drugiej linii, ty ko w przypadku, gdy: <ul style="list-style-type: none"> Choroba nie ustępuje po jednej terapii docetakselem,

	docetakselu	<p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producent leku zapewni go ze zniżką uwzględnioną w schemacie dostępu do terapii. <p>Pacjenci, którzy nie spełniają wyżej wymienionych kryteriów, a wcześniej leczeni byli abirateronem, mają możliwość kontynuowania terapii aż do momentu, gdy pacjent i lekarz prowadzący uznają, że należy ją zakończyć.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> dostępne dowody świadczą o klinicznej efektywności 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.</p> <p>Abirateron, 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. Abirateron spełnia kryteria uznania go za wydłużające życie leczenie paliatywne.</p>
East Lancashire Medicine Management Board, (ELMMB), Wielka Brytania, 2012	Abirateron w skojarzeniu z prednizolonem jako opcja leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych	<p><u>Rekomendacja:</u> Abirateron w skojarzeniu z prednizolonem lub prednizolonem jest rekomendowany jako opcja leczenia w przedmiotowym wskazaniu</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> brak</p>
Scottish medicine Consortium (SMC), Szkocja, Wielka Brytania, 2012	Ponowna ocena octanu abirateronu (Zytiga®)	<p><u>Rekomendacja:</u> Abirateron jest rekomendowany do ograniczonego stosowania w przedmiotowym wskazaniu. Ograniczenie odnosi się do pozwolenia na terapię abirateronem tylko dla pacjentów, którzy wcześniej poddani byli tylko jednemu cyklowi leczenia przez chemioterapię.</p> <p><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.</p>

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).

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według informacji od podmiotu odpowiedzialnego (pismo z dnia 10.04.2013 r., znak JC/MEA/30/04/2013) „produkt leczniczy Zytiga® był dotychczas stosowany i finansowany przez NFZ w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej wyłącznie w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Z tego tytułu wydatki płatnika kształtowały się na poziomie:

[REDAKTED]

➤ [REDAKTED]

Odnalezione informacje dotyczące przetargów przeprowadzonych przez szpital w czerwcu 2012 r. i w styczniu 2013 r. na zakup produktu leczniczego Zytiga wskazują, że jego cena (bez VAT) wynosi: 15 660 PLN za opakowanie (250 mg po 120 tabl.).

http://www.szpital.net.pl/index.php?y=1&x=3&id_biu=1015 <http://firma.pb.pl/3091508,12285,zakup-leku-abirateron-zytiga>

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny octan abirateronu jest finansowany w 18 krajach:

Austria, Belgia, Bułgaria, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Izrael, Luksemburg, Niemcy, Rumunia, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy.

We wszystkich krajach lek jest w 100% refundowany.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wykorzystano analizę efektywności klinicznej (AKL) przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny ██████████, et al., Zytiga (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, ██████████, Kraków 2012 oraz przeprowadzono dwa wyszukiwania własne w AOTM.

Pierwsze wyszukiwanie wykonano w celu sprawdzenia czy autorzy AKL podmiotu odpowiedzialnego włączyli wszystkie dostępne dowody naukowe na dzień składania wniosku o objęcie refundacją oraz uwzględnienia ewentualnych badań, które ukazały się w okresie pomiędzy wyszukiwaniem przeprowadzonym przez autorów AKL podmiotu odpowiedzialnego a przygotowaniem przez analityków AOTM analizy weryfikacyjnej. Wyszukiwanie AOTM wykonano w bazach: PubMed (data wyszukiwania: do 23.11.2012 r.), Embase i Cochrane (dla obu data wyszukiwania: do 26.11.2012 r.) uwzględniono w nim randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania abirateronu lub kabazytakselu, docetakselu, mitoksantronu w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Drugie wyszukiwanie aktualizujące przeprowadzono również 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.

Dodatkowo w celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej przeszukano strony internetowe: EMA, URPL, FDA.

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Do AKL podmiotu odpowiedzialnego włączono 4 przeglądy systematyczne: Beltran 2011, Sonpavde 2011, Pagliarulo 2012 (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.

W wyniku drugiego wyszukiwania AOTM odnaleziono 3 przeglądy systematyczne: Agarwal 2012, Cersosimo 2012 i Nandha 2012.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki i wnioski odnoszące się głównie do pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami po chemioterapii. Nie zaprezentowano wyników z innych badań włączonych do niniejszych przeglądów, ponieważ dotyczyły one nieodpowiednich populacji chorych albo nieadekwatnych interwencji.

Octan abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.
AOTM-OT-431-7/2013

Tabela 14. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [wg tab. 13-15 AKL podmiotu odpowiedzialnego i publikacji źródłowych].

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Agarwal 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak (2 autorów przeglądu otrzymało wsparcie badawcze od firm farmaceutycznych w tym Janssen).</p>	<p>Cel: przegląd nowej generacji leków celowanych w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 18.10.2011 r. (Medline), doniesienia naukowe z ostatnich 5 lat (ASCO, AUA, ESMO, EAU).</p>	<p>Populacja: pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.</p> <p>Interwencje: terapie celowane, leki biologiczne, immunoterapia.</p> <p>Komparatory: brak danych.</p> <p>Punkty końcowe: brak danych.</p> <p>Metodyka: prospektywne badania kliniczne, badania przedkliniczne i badania retrospektywne.</p> <p>Inne: brak danych.</p>	<p>Włączone badania: 2 badania III fazy (de Bono 2011, NCT00887198).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>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<0,001).</p> <p>Wnioski autorów: 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>Cersosimo 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych (autor nie zadeklarował konfliktu interesów).</p>	<p>Cel: przegląd aktywności 3 nowych leków zatwierdzonych do leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację: sipuleucel-T, kabazytaksel, octan abirateronu.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1977-czerwiec 2012 (Medline), 2000-2012 (abstrakty z ASCO), przeglądano także piśmiennictwo w publikacjach.</p>	<p>Populacja: pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.</p> <p>Interwencje: sipuleucel-T, kabazytaksel, abirateron, (Provenge, Jevtana, Zytiga).</p> <p>Komparatory: brak danych.</p> <p>Punkty końcowe: brak danych.</p> <p>Metodyka: badania kliniczne.</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: 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).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>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 < 0,001). Octan abirateronu z prednizonem zmniejszyła 35,4% ryzyko zgonu w porównaniu do grupy placebo. Pozostałe punkty końcowe także faworyzowały octan abirateronu, tj.: wystąpienie odpowiedzi PSA (29% vs 6%, p< 0,001), przeżycia wolnego od progresji (5,6 vs 3,6 miesiąca, p< 0,001) i czasu do wystąpienia progresji PSA (10,2 vs 6,6 miesiąca, p< 0,001).</p> <p>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<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%).</p> <p>Badania obserwacyjne: 36-79% odpowiedź PSA.</p>

			<p>Wnioski autorów: 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>Nandha 2012 <u>Źródła finansowania:</u> brak (autor nie zadeklarował konfliktu interesów).</p>	<p>Cel: przegląd dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego. Synteza wyników: jakościowa. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: brak danych (PubMed, Cochrane, Medscape, Google i clinicaltrial.org)</p>	<p>Populacja: pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. Interwencje: octan abirateronu. Komparatory: brak danych. Punkty końcowe: brak danych. Metodyka: brak danych. Inne: brak danych.</p>	<p>Włączone badania: 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). Kluczowe wyniki: Octan abirateronu powodował wzrost przeżycia do 14,8 miesiący vs 10,9 miesiąca z grupą placebo (HR=0,65 [95% CI: 0,54; 0,77], p < 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 statystycznie korzyść dla octanu abirateronu. 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. Badania obserwacyjne: 36-67 % odpowiedź PSA. Wnioski autorów: 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>Connock 2011 (publikacja uwzględniona w AKL podmiotu odpowiedzialnego). <u>Źródła finansowania:</u> program NIHR HTA.</p>	<p>Cel: octan abirateronu w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej. Synteza wyników: jakościowa. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: brak danych.</p>	<p>Populacja: mężczyźni z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, z progresją choroby lub po wcześniejszej chemioterapii opartej na docetakselu. Interwencja: abirateron w skojarzeniu z prednizonem. Komparatory: BSC (w tym, radioterapia, radiofarmaceutyki, leki przeciwbólowe, bisfosfony, kolejne terapie hormonalne i kortykosteroidy), mitoksantron w monoterapii lub skojarzeniu z prednizonem. Punkty końcowe: OS, PFS, wskaźnik odpowiedzi, odpowiedź</p>	<p>Włączone badania: 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. Kluczowe wyniki: HR dla OS osiągnął istotność statystyczną na korzyść grupy przyjmującej abirateron+predizolon vs placebo+prednizon. Według wstępnej analizy w grupie abirateron+predizolon rPFS było dłuższe niż w grupie kontrolnej (HR=0,67 [95% CI:0,59; 0,78]). Istotnie statystyczna wyższość abirateronu+predizolon 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. 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>PSA, działania niepożądane związane z leczeniem i jakość życia.</p> <p>Metodyka: badania RCT, obserwacyjne.</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim.</p>	<p>Wnioski autorów raportu: 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>Beltran 2011 (publikacja uwzględniona w AKL podmiotu odpowiedzialnego).</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak.</p>	<p>Cel: przegląd leków nowej generacji w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: nie podano (PubMed, ClinicalTrials.gov, czasopisma, doniesienia konferencyjne).</p>	<p>Populacja: chorzy z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację.</p> <p>Interwencja: leki przeciwnowotworowe.</p> <p>Komparatory: nie podano.</p> <p>Punkty końcowe: OS, PFS, odpowiedź PSA, bezpieczeństwo.</p> <p>Metodyka: badania przedkliniczne, badania kliniczne i analizy biomarkerów.</p> <p>Inne: nie podano.</p>	<p>Włączone badania: 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>Kluczowe wyniki: Badanie COU-AA-301 (abirateron vs placebo): OS = 14,8 vs 10,9 miesięcy, $p < 0,0001$; PFS = 5,6 vs 3,6 miesięcy, $p < 0,0001$; odpowiedź PSA: 38% vs 10%, $p < 0,0001$.</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><u>3 badania obserwacyjne:</u> odpowiedź PSA w zakresie: 51-85%.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: 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>Sonpavde 2011 (publikacja uwzględniona w AKL podmiotu odpowiedzialnego).</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak.</p>	<p>Cel: octan abirateronu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2010 r. (Medline, doniesienia konferencyjne ASCO, ESMO).</p>	<p>Populacja: chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.</p> <p>Interwencja: abirateron.</p> <p>Komparatory: nie podano.</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie wg PSA wg RECIST.</p> <p>Metodyka: badania kliniczne, badania przedkliniczne oraz badania w toku.</p> <p>Inne: nie podano.</p>	<p>Włączone badania: 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 (abstrakt de Bono 2010 i Scher 2011).</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Badanie Reid 2010:</u> Odpowiedź PSA $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 90\%$ 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 ≥ 5 do < 5, a u 18 (67%) redukcja CTC była $\geq 30\%$. 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.</p> <p><u>Badanie Danila 2010:</u> W 12. tygodniu $\geq 50\%$ 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 $\geq 5/7,5$ ml krwi, spośród nich u 10 (34%) liczba CTC zmniejszyła się $< 5/7,5$ ml. Częstość występowania hipokaliemii,</p>

			<p>nadciśnienia tętniczego i zatrzymywania wody w organizmie wyniosła odpowiednio 5%, < 5% i < 10%.</p> <p>Badanie COU-AA-301 (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; p < 0,0001; TTPP: 10,2 vs 6,6 miesięcy, p < 0,0001; odpowiedź wg PSA: 29,1% vs 5,5%, p < 0,0001; PFS w ocenie radiologicznej: 5,6 vs 3,6 miesięcy, p < 0,0001.</p> <p>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 (zgony) była taka sama w obu grupach: 1,3% (po n = 5).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: 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>Pagliarulo 2012 (publikacja uwzględniona w AKL podmiotu odpowiedzialnego).</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak.</p>	<p>Cel: rola supresji androgenowej w leczeniu raka gruczołu krokowego.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 2000 do lipca 2011 r. (PubMed, Web of Science, EAU, AUA, ASCO, ASRO).</p>	<p>Populacja: chorzy z rakiem gruczołu krokowego.</p> <p>Interwencja: leki hormonalne, androgenowe.</p> <p>Komparatory: nie podano.</p> <p>Punkty końcowe: OS, działania niepożądane.</p> <p>Metodyka: RCT, badania populacyjne, abstrakty.</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim.</p>	<p>Włączone badania: m.in. 3 badania dotyczące abirateronu (Danila 2010, Reid 2010 – II fazy, COU-AA-301 – III fazy [de Bono 2011]).</p> <p>Kluczowe wyniki: Badanie COU-AA-301: HR dla OS wynosi 0,65 (95% CI: 0,54; 0,77); p < 0,001.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: 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.

Octan abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. AOTM-OT-431-7/2013

Wyniki i wnioski z powyżej przedstawionych przeglądów systematycznych są zgodne ze sobą oraz z wnioskami autorów AKL podmiotu odpowiedzialnego. Oparto je głównie na wynikach badania RCT: COU-AA-301 (III fazy) oraz badań nierandomizowanych bez grupy kontrolnej: Reid 2010, Danila 2010, Logothetis 2008¹ (abstrakt), Efstathiou 2010¹ (plakat) (II fazy), Attard 2009 (I/II fazy), Ryan 2010, Attard 2008, O'Donnell 2004 (I fazy).

Do AKL podmiotu odpowiedzialnego włączono badanie COU-AA-301 (III fazy) oraz Danila 2010 i Efstathiou 2012, natomiast nie włączono badań: O'Donnell 2004, Attard 2008, Ryan 2010 i Attard 2009, ponieważ prowadzone były one w populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią oraz badania Reid 2010, w którym pacjenci otrzymywali abirateron w monoterapii (zgodnie z ChPL Zytiga wskazana jest w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem).

W badaniu COU-AA-301 wykazano, że abirateron w porównaniu do placebo (oba podawane w skojarzeniu z prednizonem) istotnie wydłuża przeżycie całkowite chorych (mediana OS odpowiednio 14,8 vs 10,9 miesięcy, $p < 0,001$ lub $p < 0,0001$ – w zależności od przeglądu) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (mediana PFS odpowiednio 5,6 vs 3,6 miesięcy, $p < 0,0001$). U chorych leczonych tym lekiem ryzyko zgonu było istotnie mniejsze niż u chorych z grupy kontrolnej (HR = 0,65 [95% CI: 0,54; 0,77], $p < 0,001$). W badaniach obserwacyjnych odpowiedź wg PSA występowała z częstością 36-85%. Octan abirateronu charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa. Toksyczność leczenia była głównie związana z nadmiarem mineralokortykoidów – octanu abirateronu istotnie zwiększał ryzyko zatrzymania wody w organizmie i wystąpienia hipokaliemii. Ciężkie zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia występowały rzadko.

Do AKL podmiotu odpowiedzialnego włączono także:

- 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z prednizonem, u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, po niepowodzeniu ≤ 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 abirateronem w skojarzeniu z prednizonem u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację i z niepowodzeniem ≤ 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 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 abirateron z docetakselem, kabazytakselem lub mitoksantronem. W związku z czym zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) 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 opornego na kastrację z progresją choroby po zakończeniu lub w trakcie leczenia docetakselem (≥ 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 opornego na kastrację z progresją choroby po terapii hormonalnej (Berry 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.

W wyniku pierwszego wyszukiwania AOTM odnaleziono publikacje: Fizazi 2012, Logothetis 2012 (w AKL podmiotu odpowiedzialnego uwzględniono abstrakty z tych publikacji) oraz Sternberg 2012 będące dodatkowymi wynikami badania COU-AA-301, które opublikowano po dacie złożenia wniosku o objęcie refundacją.

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

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego [wg AKL podmiotu odpowiedzialnego].

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

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego [wg tab. 97-101 AKL podmiotu odpowiedzialnego i publikacji źródłowych].

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>COU-AA-301 (de Bono 2011, Logothetis 2011, Saad 2011, Scher 2011)* <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. <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i>. <u>Skala Jadad:</u> 5/5 punktów. <u>Okres obserwacji:</u> mediana 12,8 miesiąca (analiza wstępna), mediana 20,2 miesiąca (analiza zaktualizowana).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ABI + PRE** (1 g: 4 tabletki po 250 mg p.o., co dziennie \geq 1 h przed lub 2 h po posiłku + 5 mg/2x dziennie p.o.), • PLC + PRE** (4 dopasowane do ABI tabletki p.o., co dziennie \geq 1 h przed lub 2 h po posiłku + 5 mg/2x dziennie p.o.). <p>Każdy cykl leczenia wynosił 28 dni. 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 \geq 2 nowych zmian patologicznych niezwiązane z gwałtownym wzrostem stężenia testosteronu (<i>tumor flare</i>), potwierdzonej w kolejnej ocenie radiologicznej przeprowadzonej po \geq 6 tygodniach, wykazującej kolejną \geq 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). Leczenie dozwolone to: agonści LHRH, tradycyjne multiwitaminy, suplementy selenu i soi, dodatkowe glukokortykoidy, bifosfoniany, transfuzja krwi, środki stymulujące hematopoezę, a u pacjentów z progresją choroby, ale niespełniających wszystkich 3 kryteriów przerwania leczenia: radioterapia paliatywna, bisfosfoniany, dodatkowe glikokortykosteroidy. Lekami zabronionymi wg protokołu, ale które mogły być stosowane w zależności od decyzji badacza (ocena bezpieczeństwa życia pacjenta) były: inhibitory 5-α-reduktazy, chemioterapia, immunoterapia, ketokonazol, dietylostilbestrol, PC-SPES, radiofarmaceutyki, np. strontu (89Sr) lub samaru (153Sm), aldakton, spironol. Zabroniono stosowania: leków</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego bez zróżnicowania neuroendokrynnego lub charakteru drobnokomórkowego, • 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, • kastracja chemiczna lub chirurgiczna, trwająca supresja androgenów – stężenie testosteronu w surowicy \leq 50 ng/dl (\leq 2,0 nmol/l), • wcześniejsze niepowodzenie leczenia docetaksemem, • mężczyźni w wieku \geq 18 lat, • status sprawności \leq 2 wg ECOG, • stężenie albuminy w surowicy \geq 3,0 g/dl, • stężenie hemoglobiny \geq 9,0 g/dl, • liczba płytek krwi \geq 100 000/μl, • stężenie kreatyniny w surowicy $<$ 1,5 \times GGN lub klirens kreatyniny \geq 60 ml/min., • stężenie potasu w surowicy \geq 3,5 mmol/l. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nieprawidłowa aktywność aminotransferaz: AspAT lub AIAT \geq 2,5 \times GGN (u pacjentów z przerzutami w wątrobie AspAT lub AIAT \leq 5 \times GGN było dozwolone), • stężenie bilirubiny w surowicy \geq 1,5 \times GGN (nie dotyczy pacjentów z zespołem Gilberta), • poważna współistniejąca choroba niezłośliwa, aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe BP \geq 160 mmHg lub rozkurczowe BP \geq 95 mmHg), zaburzenia funkcji przysadki lub nadnerczy w wywiadzie, klinicznie istotna choroba serca, • wcześniejsze stosowanie ketokonazolu. <p><u>Liczebność grup:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji PSA, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie wg PSA, • palacja objawów bólowych, • palacja wpływu bólu na codzienną aktywność, • czas do wystąpienia palacji objawów bólowych, • czas do wystąpienia palacji wpływu bólu na codzienną aktywność, • progresja nasilenia bólu, • progresja nasilenia wpływu bólu na codzienną aktywność, • czas do progresji nasilenia bólu, • czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność, • czas do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym. <p><u>Bezpieczeństwo.</u></p>

		eksperymentalnych, innych terapii przeciwnowotworowych (w tym leków cytotoksycznych i hormonalnych, z wyjątkiem agonistów LHRH), immunoterapii.	N = 1 195 (ITT) n = 797 (ABI+PRE) n = 398 (PLC+PRE).	
TROPIC (de Bono 2010, Oudard 2010*) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis.	Badanie III fazy, międzynarodowe (26 krajów), wielośrodkowe (146), prospektywne, dwuramienne, w układzie równoległym, z randomizacją, otwarte. <u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority.</i> <u>Skala Jadad:</u> 3/5 punktów. <u>Okres obserwacji:</u> mediana 12,8 miesiąca (do 10 cykli leczenia MIT).	<ul style="list-style-type: none"> • KAB+PRE** (25 mg/m² pc. i.v. w czasie 1 h+10 mg/dzień p.o.) • MIT+PRE** (12 mg/m² pc. i.v. w czasie 15-30 minut+10 mg/dzień p.o.). <p>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/m² lub MIT 10 mg/m²).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni ≥ 18 lat, • histopatologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, • progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia docetaksel, 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, • stan sprawności 0-2 wg ECOG, • kastracja w wyniku orchidektomii lub stosowania agonistów LHRH (lub oboma metodami jednocześnie), • zakończenie leczenia antyandrogenami po progresji choroby musiało wystąpić ≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania (6 tygodni w przypadku bikalutamidu), • prawidłowe funkcje wątroby, nerek i serca, • frakcja wyrzutowa lewej komory serca > 50%, oceniona na podstawie angiografii radioizotopowej lub echokardiogramu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze leczenie MIT, radioterapia ≥ 40% szpiku kostnego lub terapia przeciwnowotworowa (z wyjątkiem analogów LHRH) w trakcie 4 tygodni przed włączeniem do badania, • neuropatia obwodowa lub zapalenie śluzówki jamy ustnej ≥ 2. stopnia ciężkości, • inne poważne choroby (w tym nowotwory wtórne), • nadwrażliwość na prednizon lub leki zawierające polisorbate 80. <p><u>Liczebność grup:</u> N = 755 (ITT) n = 378 (KAB+PRE) n = 377 (MIT+PRE).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><u>Bezpieczeństwo.</u></p>
Berry 2002	Badanie III fazy, narodowe (USA),	<ul style="list-style-type: none"> • MIT+PRE (12 mg/m² pc. i.v. w czasie 15-30 minut, co 3 tygodnie, 6 cykli + 5 mg 2xdzień) 	<u>Kryteria włączenia:</u>	<u>Pierwszorzędowy:</u>

<p><u>Źródło finansowania:</u> Immunex Corporation.</p>	<p>wieloośrodkowe, 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> mediana 21,8 miesiąca (zakres 2,4; 50 miesięcy).</p>	<p>p.o.), • PRE (5 mg 2xdzienne 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 <i>cross-over</i>). Dozwolono stosowanie: supresji androgenowej w przypadku chorych niepoddanych zabiegowi orchidektomii, a leczenie podtrzymujące zależało od decyzji badacza. Leki zabronione to: wszystkie formy terapii hormonalnej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • bezobjawowi chorzy z gruczolakorakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne, • 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, • czas od zakończenia terapii antyandrogenowej, ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami lub radioterapii ≥ 4 tygodni, • czas od poważnej operacji chirurgicznej ≥ 3 tygodnie, • liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ (norma 1,5-7,5 $\times 10^3$), • liczba płytek krwi $\geq 150 \times 10^3/\mu\text{l}$ (norma 140-450 $\times 10^3$), • stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (norma 12-18), • prawidłowa czynność wątroby i serca, • status sprawności wg ECOG w zakresie 0-2. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inny nowotwór złośliwy w historii w ciągu 5 lat, • przerzuty do mięszu mózgu, • wcześniejsza immunoterapia, chemioterapia lub jednoczesne stosowanie egzogennych kortykosteroidów. <p><u>Liczebność grup:</u> N = 119 (ITT) n = 56 (MIT+PRE) n = 63 (PRE).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • czas do niepowodzenia leczenia, <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby, • czas do progresji choroby, • odpowiedź na leczenie wg PSA, • czas do wystąpienia $\geq 50\%$ zmniejszenia stężenia PSA, • odpowiedź obiektywna, • czas trwania odpowiedzi, • przeżycie całkowite, <p><u>Bezpieczeństwo.</u></p>
<p>Tannock 1996 <u>Źródło finansowania:</u> Lederle Laboratories, Division of Cyanamid Canada, Inc.</p>	<p>Badanie III fazy, narodowe (Kanada), wieloośrodkowe (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</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MIT+PRE (12 mg/m² pc. i.v. + 5 mg 2xdziennie p.o.), • PRE (5 mg 2xdziennie p.o.). <p>Chemioterapia była podawana w 3 tygodniowych cyklach, jeśli liczba białych krwinek $> 3 \times 10^9/l$, granulocytów $> 1,5 \times 10^9/l$ i płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$. 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</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowy gruczolakorak gruczołu krokowego z przerzutami, oporny na leczenie hormonalne, • ból jako jeden z objawów, • progresja choroby pomimo standardowej terapii hormonalnej, • status sprawności wg ECOG ≤ 3, • oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące, • zdolność do samodzielnego wypełniania skal oceniających ból i jakość życia, • liczba granulocytów $> 1,5 \times 10^9/l$, 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • paliacja objawów bólowych. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ redukcja zużycia środków przeciwbólowych bez zwiększonej intensywności bólu, utrzymująca się w 2 kolejnych pomiarach w odstępie ≥ 3 tygodni, • czas trwania odpowiedzi, • przeżycie całkowite,

	danych.	<p>samego flutamidu nie było uznawane za wystarczające do uzyskania odpowiedniej supresji androgenowej (po zakończeniu stosowania flutamidu chorzy byli obserwowani przez ≥ 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 sterydy nie były stosowane.</p> <p>Modyfikowano dawki MIT – zmniejszono o 2 mg/m², jeśli nadir liczby granulocytów < 0,5×10⁹/l lub płytek krwi < 50×10⁹/l; jeśli nadir liczby granulocytów > 1,0×10⁹/l lub płytek krwi > 100×10⁹/l, przy jednoczesnej niskiej niehematologicznej toksyczności, dawka leku była zwiększana o 2 mg/m² w następnym cyklu.</p> <p>Chorzy nieodpowiadający na leczenie lub wykazujący progresję objawów po ≥ 6 tygodniach stosowania PRE (grupa kontrolna) mieli wprowadzany dodatkowo MIT. Aby uchronić chorych przed kardiotoxycznym działaniem MIT, w przypadku otrzymania łącznej dawki tego leku w wysokości 140 mg/m², pomimo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie, wycofywano go, pozostawiając chorych na terapii PRE.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi > 150 × 10⁹/l, • liczba białych krwinek > 3,0 × 10⁹/l, • stężenie bilirubiny < 54 μmol/l, • stężenie testosteronu < 3,5 nmol/l. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nowotwór złośliwy w historii (z wyjątkiem nowotworu skóry innego niż czerniak), • wcześniejsza chemioterapia lub leczenie raka kortykosteroidami, • radioterapia w poprzednim miesiącu lub leczenie izotopem strontu (89Sr) w ciągu ostatnich 2 miesięcy, • przeciwwskazania do stosowania prednizonu, takie jak aktywny wrzód trawienny, • niekontrolowana niewydolność serca lub aktywne zakażenie. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>N = 161 (ITT) n = 80 (MIT+PRE) n = 81 (PRE).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • jakość życia. <p><u>Bezpieczeństwo.</u></p>
<p>CALGB 9182 (Kantoff 1999) <u>Źródło finansowania:</u> Immunex (częściowo).</p>	<p>Badanie III fazy, narodowe (USA), wielośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, w układzie równoległym, z randomizacją, otwarte.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority.</p> <p><u>Skala Jadad:</u> 2/5 punktów.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> mediana 5 cykli leczenia MIT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MIT+HYD (14 mg/m² pc. i.v. co 3 tygodnie + 40 mg/dziennie: 30 mg rano i 10 mg wieczorem, co 3 tygodnie), • HYD (40 mg/dziennie: 30 mg rano i 10 mg wieczorem, co 3 tygodnie). <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).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z przerzutowym nowotworem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne, • chorzy po nie więcej niż jednej terapii hormonalnej z progresją choroby stwierdzoną przed włączeniem do badania, • prawidłowa czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego, • kontynuowanie terapii agonistami LHRH u chorych niepoddanych orchidektomii. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Nie podano.</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>N = 242 (ITT) n = 119 (MIT+HYD)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby, • czas do progresji choroby, • niepowodzenie leczenia, • czas do niepowodzenia leczenia, • całkowita odpowiedź, • częściowa odpowiedź, • stabilna choroba, • odsetek chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 80\%$ redukcją stężenia PSA względem wartości

		Stosowanie czynników wzrostowych było odradzane. Nie było możliwości przejścia na MIT lub DOX w przypadku chorych z grupy leczonej samym HYD.	n = 123 (HYD).	wyjściowych, odnotowane między 4. a 8. tygodniem okresu obserwacji, • jakość życia. <u>Bezpieczeństwo.</u>
--	--	---	----------------	--

*publikacja w postaci abstraktu, ** w regionach, w których nie wprowadzono do obrotu prednizonu można było podawać prednizolon, ABI – abirateron w skojarzeniu z prednizonem, PLC+PRE – placebo w skojarzeniu z prednizonem, MIT+PRE – mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem, PRE – prednizon, MIT+PRE – mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem, MIT+HYD – mitoksantron w skojarzeniu z hydrokortyzonem, HYD – hydrokortyzon, DOX – doksorubicyna.

Tabela 17. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego.

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"> • u pacjentów, u których poziom PSA nie zmniejszał się jako 25% wzrost ponad wartość wyjściową, przy bezwzględnym wzroście o ≥ 5 ng/ml potwierdzonym w kolejnym pomiarze, • u pacjentów, u których poziom PSA zmniejszył się, ale nie spełniono kryteriów odpowiedzi (PSA $\leq 50\%$) jako 25% wzrost poziomu PSA w stosunku do wartości wyjściowej, przy minimalnym wzroście 5 ng/ml, który potwierdzono, • gdy osiągnięto $\geq 50\%$ spadek poziomu PSA, jako wzrost o 50% ponad wartość początkową przy minimalnej 5ng/ml).
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 ≥ 2.0 cm uznano za docelową zmianę chorobową] lub progresji wg zdjęcia kości pokazującego ≥ 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 ≥ 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 kości (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 ≥ 4 tygodni w stosunku do wartości wyjściowych, bez zwiększenia dawki stosowanych środków przeciwbólowych. Do oceny włączano tylko pacjentów z wyjściowym wynikiem bólu ≥ 4 punktów i u których wykonano ≥ 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	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 ≥ 4 punktów i u których wykonano ≥ 1 pomiar.

(<i>pain interference palliation</i>)	
progresja wpływu bólu na codzienną aktywność (<i>pain interference progression</i>)	wzrost o $\geq 1,25$ punktu w średnim wyniku oceniającym wpływ bólu na codzienną aktywność w dwóch, kolejnych pomiarach.
czas do paliacji (TPI – <i>time to palliation of pain intensity</i> , TPF – <i>time to palliation of pain interference</i>)	czas od randomizacji do otrzymania pierwszych danych, które spełniały kryteria paliacji nasilenia bólu lub wpływu bólu na codzienną aktywność.
czas do progresji (TPPI – <i>time to progression of pain intensity</i> , TPPF – <i>time to progression of pain interference</i>)	czas od randomizacji do otrzymania pierwszych danych, które spełniały kryteria progresji nasilenia bólu lub wpływu bólu na codzienną aktywność.
trwanie paliacji objawów bólowych (DPIP – <i>duration of pain intensity palliation</i>)	czas od zarejestrowania pierwszego dnia paliacji do pierwszego dnia progresji; wyniki dla pacjentów bez progresji ucinano w ostatnim dniu braku progresji.
nasilenie zmęczenia (<i>fatigue intensity</i>)	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 (<i>fatigue interference</i>)	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 (<i>improvement/progression of fatigue intensity</i>)	wynik dotyczący nasilenia zmęczenia spadał/wzrastał o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowych w ≥ 2 kolejnych pomiarach (w odstępach 4 tygodniowych). Do oceny w poprawie nasilenia zmęczenia włączano tylko pacjentów z wyjściowym istotnym klinicznie zmęczeniem, tj. ≥ 5 punktami.
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 ≥ 2 kolejnych pomiarach (w odstępach 4 tygodniowych). Do oceny w poprawie zmęczenia na codzienną aktywność włączano tylko pacjentów z wyjściowym istotnym klinicznie zmęczeniem, tj. ≥ 5 punktami.

Tabela 18. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego podmiotu odpowiedzialnego [wg AKL podmiotu odpowiedzialnego i publikacji źródłowych].

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany 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 ≥ 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.
National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (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.

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

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, z ang. *interactive web-based response system*), w wyniku którego chorych przydzielano do grupy z abirateronem 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 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 abirateronem, 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.
- ogółem 1 195 chorych uczestniczyło w badaniu, w tym 797 – w grupie z abirateronem 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 ≥ 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 abirateronu.
- w analizie końcowej odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie w grupie 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.

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, procedurę 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 ≥ 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% – > 2 schematy. W obu grupach 99% pacjentów poddano wcześniejszej terapii hormonalnej (lub analogicznej orchideotomii), z wyjątkiem 2 pacjentów w grupie z kabazytaksel.
- po włączeniu do badania 59 chorych wprowadzono zmianę protokołu (na podstawie powstających wytycznych klinicznych zalecających 12 tygodniowe leczenie przed dopasowaniem terapii przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację) 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 ≥ 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 ≥ 2), było to związane z modyfikacją kryteriów włączenia w celu włączenia 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 podmiotu odpowiedzialnego – 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 abirateronu z kabazytakselem. 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: ≤ 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 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 ≥ 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 kardi toksycznym działaniem mitoksantronu, w przypadku otrzymania łącznej dawki tego leku w wysokości 140 mg/m^2 , pomimo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie, wycofywano go, pozostawiając chorych na terapii prednizonem.

Jakość i metodykę badań obserwacyjnych również opisano szczegółowo. Oceniono je w skali NICE: Danila 2010: 7/8 punktów (brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji pacjentów) i Efstathiou 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 (Efstathiou 2012). Oba badania obejmowały dorosłych pacjentów z potwierdzonym przerzutowym rakiem gruczołu krokowego postępującym pomimo kastracji, z progresją choroby po zastosowaniu ≤ 2 schematów chemioterapii, przy czym wymagano, aby jeden z nich był z udziałem docetakselu (Danila 2010) lub leku z grupy taksanów (Efstathiou 2011 – 79% chorych otrzymywało docetaksel). W każdym z badań dawkowanie leków było zgodne z ChPL Zytiga. W badaniu Danila 2010 abirateron mógł być podawany chorym do 12 cykli leczenia (lub dłużej w zależności od decyzji lekarza), a w Efstathiou 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 dodatkowe leczenie w postaci antagonistów receptora mineralokortykoidowego takich jak eplerenon. Natomiast w próbie Efstathiou 2012 dozwolone było kontynuowanie terapii bisfosfonianami, ale pod warunkiem, że została ona rozpoczęta wcześniej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania.

W AKL podmiotu odpowiedzialnego 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 (kabazytakselem+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 punktów końcowych, którymi były odpowiednio: odpowiedź paliatywna oraz czas do niepowodzenia leczenia). Nie można było przeprowadzić porównania 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 abirateron+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 podmiotu odpowiedzialnego 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 podmiotu odpowiedzialnego (różnice pomiędzy grupami nieistotne statystycznie – patrz tab. 22 raportu).

Ograniczenia autorów AKL podmiotu odpowiedzialnego:

- „brak badań RCT bezpośrednio porównujących abirateron z innymi lekami stosowanymi w terapii raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, w szczególności z docetakselem oraz kabazytakselem uznanymi za komparatory 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.”

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

Nie dotyczy.

6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych

Nie dotyczy.

6.1.5. Wyniki analizy klinicznej

6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.5.1.1. Informacje z raportu

Abirateron+prednizon vs placebo+prednizon – porównanie bezpośrednie

Poniżej przedstawiono informacje z AKL podmiotu odpowiedzialnego 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 19. Wyniki analizy skuteczności [wg tab. 21-24 AKL podmiotu odpowiedzialnego, 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	0,74 (0,64; 0,86)
	de Bono 2011	12,8	333/797	14,8	219/398	10,9	0,65 (0,54; 0,77)^A
PFS (ocena radiologiczna)	Fizazi 2012	20,2	bd/797	5,6	bd/398	3,6	0,66 (0,58; 0,76)
	de Bono 2011	12,8	bd/797	5,6	bd/398	3,6	0,67 (0,59; 0,78)
TTPP	Fizazi 2012	20,2	bd/797	8,5	bd/398	6,6	0,63 (0,52; 0,78)
	de Bono 2011	12,8	bd/797	10,2	bd/398	6,6	0,58 (0,46; 0,73)
TSRE	Logothetis 2012	20,2	bd/797	25,0	bd/398	20,3	bd, p=0001
	de Bono 2011	12,8	bd/797	9,9	bd/398	4,9	bd, p=0,0006^B
TPI	Logothetis 2012	20,2	157/349	5,6 (3,7; 9,2)	47/163	13,7 (5,4; no)	1,67 (1,20; 2,34)
	Logothetis 2011	12,8	155/349	169 (113; 302) ^C	44/163	312 (165; 450) ^C	bd, p=0,001
TPF	Logothetis 2012	20,2	134/223	1,0 (0,9; 1,9)	38/100	3,7 (2,7; no)	1,89 (1,31; 2,74)
	Logothetis 2011	12,8	132/223	31 (28; 58) ^C	38/100	113 (82; 135) ^C	bd, p=0,0009
TPPI	Logothetis 2012	20,2	bd	7,4 (5,6; 10,2)	bd	4,7 (3,0; 7,4)	0,72 (0,56; 0,92)
	Logothetis 2011	12,8	bd/349	225 (171; 315) ^{C,D}	bd/163	142 (91; 253) ^{C,D}	bd, p=0,0056
TPPF	Logothetis 2012	20,2	bd	9,3 (7,4; 12,3)	bd	4,6 (2,8; 6,5)	0,65 (0,51; 0,83)
	Logothetis 2011	12,8	bd/223	282 (225; 392) ^{C,D}	bd/100	139 (85; 197) ^{C,D}	bd, p=0,0019
DPIP	Logothetis 2012	20,2	bd	4,2 (3,0; 4,9)	bd	2,1 (1,4; 3,7)	bd, p=0,0056
TIFI	Stenberg 2012	20,2	223/384	59 ^C	75/186	194 ^C	1,39 (1,07; 1,82)
TIFF	Stenberg 2012	20,2	104/189	57 ^C	35/92	113 ^C	1,39 (0,94; 2,07)
TIP	Stenberg 2012	20,2	186/786	232 ^{C,D}	100/389	139 ^{C,D}	0,70 (0,55; 0,90)
TIF	Stenberg 2012	20,2	176/782	281 ^{C,D}	100/389	139 ^{C,D}	0,65 (0,51; 0,84)

^A 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), ^B wynik z abstraktu Logothetis 2011, ^C dane wyrażone w dniach, ^D 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 zmniejsza ryzyko wystąpienia: zgonu², progresji choroby (potwierdzonej radiologicznie), progresji PSA, pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, progresji nasilenia bólu i progresji wpływu bólu na codzienną aktywność** oraz trwania paliacji objawów bólowych, a także **skracają medianę do wystąpienia: paliacji nasilenia bólu i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność**. Dodatkowo w dłuższym okresie obserwacji (mediana 20,2 miesiąca) wykazano, że oceniana interwencja w porównaniu z kontrolą **znamiennie statystycznie zmniejsza medianę do wystąpienia poprawy w nasileniu zmęczenia i wydłuża medianę do wystąpienia progresji nasilenia zmęczenia i progresji wpływu zmęczenia na codzienną aktywność**. Pomiędzy 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 znamienne 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 chemioterapii³; obecności przerzutów do trzewi; poziomu PSA powyżej i poniżej⁴ 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).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności [wg tab. 25-28 AKL podmiotu odpowiedzialnego 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 PSA	(ogólnie) ^A	de Bono 2011	12,8	299 ^C /788 (38,0)	40 ^C /393 (10,1)	3,73 (2,76; 5,08) ^C	4 (4;5) ^C
	(potwierdzone w kolejnym pomiarze) ^B	Fizazi 2012	20,2	235/797 (29,5)	22/398 (5,5)	5,33 (3,53; 8,12) ^D	5 (4; 6) ^D
		de Bono 2011	12,8	229 ^C /788 (29,1)	22 ^C /393 (5,5)	5,19 (3,44; 7,91) ^C	5 (4; 6) ^C
Odpowiedź obiektywna (wg RECIST)		Fizazi 2012	20,2	118/797 (14,8)	13/398 (3,3)	4,53 (2,62; 7,90) ^D	9 (7; 12) ^D
		de Bono 2011	12,8	55/392 (14,0)	5/181 (2,8)	5,1 (2,1; 12,5) ^C	9 (7; 15) ^C
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) ^D	7 (5; 14) ^D
		de Bono 2011	12,8	155/349 ^D (44,4)	44/163 ^D (27,0)	1,65 (1,26; 2,19) ^C	6 (4; 12) ^C
	Paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność	Logothetis 2012	20,2	134/223 (60,1)	38/100 (38,0)	1,58 (1,22; 2,10) ^D	5 (4; 10) ^D
		Logothetis 2011	12,8	132/223 (59,2) ^D	38/100 (38,0) ^D	1,56 (1,20; 2,07) ^C	5 (4; 11) ^C
Poprawa w nasileniu zmęczenia		Stenberg 2012	20,2	223/384 (58,1)	75/186 (40,3)	1,44 (1,19; 1,76) ^E	6 (4; 12) ^E

² Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w okresie obserwacji 20,2 miesiąca należy interpretować z ostrożnością w związku z faktem, iż nie osiągnięto zakładanej liczby zgonów (patrz pkt. 6.4.2 niniejszej analizy).

³ W krótszym okresie obserwacji różnice w wynikach znajdowały się na granicy istotności statystycznej.

⁴ W dłuższym okresie obserwacji różnice w wynikach znajdowały się na granicy istotności statystycznej.

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)^E	6 (4; 23)^E
---	---------------	------	----------------	--------------	--------------------------------------	------------------------------

^A $\geq 50\%$ redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowych, ^B $\geq 50\%$ redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowych, potwierdzona w kolejnym pomiarze wykonanym po ≥ 4 tygodniach, ^C obliczono na podstawie dostępnych danych przez autorów AKL podmiotu odpowiedzialnego, ^D dane z abstraktu Logothetis 2011, ^E 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 abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem wiązało się z **istotnie statystycznym zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi PSA** ogólnie i potwierdzonej w kolejnym pomiarze, **odpowiedzi obiektywnej** wg oceny RECIST i **odpowiedzi w ocenie objawów bólowych**, czyli paliacji objawów bólowych i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność. Dodatkowo w dłuższym okresie obserwacji (mediana 20,2 miesiąca) wykazano znamienne statystyczny **wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia poprawy nasilenia zmęczenia i poprawy wpływu zmęczenia na codzienną aktywność** w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z kontrolą.

W niniejszym raporcie nie opisano wyników dotyczących skuteczności klinicznej octanu abirateronu z badania Danila 2010 i Efsthathiou 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 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.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności [wg tab. 51-53 AKL podmiotu odpowiedzialnego].

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

^A wynik z abstraktu jest zgodny z tym z pełnotekstowej publikacji Fizazi 2012, ^B 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 (9% CI: 0,69; 1,19), 1,05 (95% CI: 0,74; 1,49), ^C wyniki z pełno tekstowych publikacji, ^D wyniki dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymali po 1 schemacie chemioterapii.

Terapia abirateronem w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz kabazytakselem w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu z mitoksantronem w skojarzeniu z kortykosteroidami w znamienne sposób zmniejszyła ryzyko wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym o ponad 20%. Podobne znamienne wyniki odnotowano porównując abirateron 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 abirateronu w porównaniu do kabazytakselu: 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 podmiotu odpowiedzialnego podano także zestawienie wyników dla przeżycia wolnego od progresji choroby dla porównań abirateron+prednizon vs placebo+prednizon (badanie COU-AA-301) i kabazytaksel+prednizon vs mitoksantron+prednizon (badanie TROPIC), którego nie przedstawiono w niniejszym raporcie (brak możliwości wnioskowania o skuteczności ocenianej technologii w porównaniu z kabazytakselem).

6.1.5.1.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Nie dotyczy.

6.1.5.1.3. Inne odnalezione informacje

Nie dotyczy.

6.1.5.2. Bezpieczeństwo

6.1.5.2.1. Informacje z raportu

Abirateron+prednizon vs placebo+prednizon – porównanie bezpośrednie

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa [wg tab. 29-36 AKL podmiotu odpowiedzialnego, 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) ^A	NNT (95% CI) ^A	n (%)		RR (95% CI) ^C	NNT (95% CI) ^C	
	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 ^A (11)	51 ^A (13)	0,85 (0,62; 1,18)	-	bd	bd	-	-	
Zgon w wyniku zdarzeń niepożądanych	95 ^A (12)	59 ^A (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 ^A (1,1)	5 ^A (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 ^A (19)	91 ^A (23)	0,82 (0,65; 1,04)	-	105 (13)	71 (18)	0,74 (0,56; 0,97)	22 (11;232)	
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	435^A (55)	169^A (43)	1,28 (1,13; 1,46)	9 (6; 17)	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) ^A	3 (1)	0,33 (0,07; 1,66)	-	2 (0,3) ^C	3 (0,8) ^C	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	44 (6)	37 (9)	0,59 (0,39; 0,90)	27 (14; 136)	53 (7)	39 (10)	0,68 (0,46; 1,00)	-
	4 stopnia toksyczności	3 (0,4) ^A	1 (0,3) ^A	1,49 (0,22; 10,42)	-	3 (0,4) ^C	1 (0,3) ^C	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) ^A	0 (0)	1,50 (0,12; 18,17)	-	1 (0,1) ^C	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) ^A	4 (1)	0,25 (0,05; 1,16)	-	2 (0,3) ^C	4 (1)	0,25 (0,05; 1,16)	-
Zapalenie stawów	ogółem	215 (27)	89 (23)	1,20 (0,97; 1,50)	-	239 (30)	95 (24)	1,25 (1,02; 1,54)	17 (9; 148)
	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)	-	156 (20)	58 (15)	1,34 (1,02; 1,77)	20 (11; 275)
	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) ^C	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) ^A	0 (0)	1,50 (0,12; 18,17)	-	1 (0,1) ^C	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	91 (12)	28 (7)	1,62 (1,09; 2,43)	23 (14; 123)	105 (13)	29 (7)	1,80 (1,23; 2,67)	17 (11; 45)
	3 stopnia toksyczności	17 (2)	2 (0,5)^A	4,23 (1,10; 16,43)	61 (34; 603)	12 (2)	3 (0,8) ^C	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) ^B	2 (0,5) ^B	0,50 (0,09; 2,82) ^C	-	2 (0,3) ^C	2 (0,5) ^C	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) ^A	0,17 (0,01; 2,02)	-	0 (0)	1 (0,3) ^C	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) ^A	5 (1)	0,30 (0,08; 1,13)	-	3 (0,4) ^C	5 (1)	0,30 (0,08; 1,13)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Ból	ogółem	13 (2)	19 (5)	0,34 (0,17; 0,67)	32 (18; 88)	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) ^C	7 (2)	0,50 (0,18; 1,35)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	1 (0,3) ^A	0,16 (0,01; 2,02)	-	0 (0)	1 (0,3) ^C	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	18 (2)	20 (5)	0,45 (0,24; 0,83)	36 (18; 159)	23 (3)	20 (5)	0,57 (0,32; 1,02)	-
	4 stopnia toksyczności	1 (0,1) ^A	0(0)	1,50 (0,12; 18,17)	-	1 (0,1) ^C	0 (0)	1,50 (0,12; 18,17)	-
Ucisk rdzenia kręgowego ^D	3. lub 4. stopnia toksyczności	24 ^A (3)	20 ^A (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) ^A	3,98 (0,65; 24,51)	-	8 (1)	1 (0,3) ^C	3,99 (0,65; 24,52)	-
	4 stopnia toksyczności	3 (0,4) ^A	1 (0,3) ^A	1,49 (0,22; 10,42)	-	3 (0,4) ^C	1 (0,3) ^C	1,49 (0,22; 10,42)	-
Neutropenia	ogółem	7 (1)	1 (0,3) ^A	3,49 (0,56; 21,70)	-	8 (1)	2 (0,5) ^C	1,99 (0,48; 8,27)	-
	3 stopnia toksyczności	1 (0,1) ^A	1 (0,3) ^A	0,50 (0,05; 4,77)	-	1 (0,1) ^C	1 (0,3) ^C	0,50 (0,05; 4,77)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Leukopenia ^D	3. lub 4. stopnia toksyczności	166 ^A (21)	91 ^A (23)	0,91 (0,73; 1,14)	-	bd	bd	-	-
Gorączka neutropeniczna	ogółem	bd	bd	-	-	3 (0,4) ^C	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) ^C	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) ^A	2 (0,5) ^A	0,50 (0,09; 2,82)	-	2 (0,3) ^C	3 (0,8) ^C	0,67 (0,14; 3,34)	-
Zwiększenie aktywności AspAT	3. lub 4. stopnia toksyczności	11 ^A (1,4)	6 ^A (1,6)	0,91 (0,35; 2,37)	-	bd	bd	-	-
Zwiększenie aktywności AIAT	3. lub 4. stopnia toksyczności	8 ^A (1,0)	4 ^A (1,1)	1,00 (0,32; 3,10)	-	bd	bd	-	-
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	4. stopnia toksyczności	2 ^A (0,3)	2 ^A (0,5)	0,50 (0,09; 2,82)	-	bd	bd	-	-
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej ^D	3. lub 4. stopnia toksyczności	142^A (18)	51^A (13)	1,39 (1,04; 1,87)	20 (11; 177)	bd	bd	-	-
Zatrzymanie płynów i	ogółem	241 (31)	88 (22)	1,36 (1,11; 1,69)	13 (8; 36)	261 (33)	94 (24)	1,38 (1,13; 1,70)	11 (7; 28)

obrzęki	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) ^A	0 (0)	2,49 (0,22; 27,7)	-	2 (0,3) ^C	0 (0)	2,49 (0,22; 27,7)	-
Hipokaliemia	ogółem	135 (17)	33 (8)	2,04 (1,43; 2,93)	12 (9; 22)	143 (18)	36 (9)	1,98 (1,41; 2,80)	12 (8; 21)
	3 stopnia toksyczności	27 (3)	3 (1)	4,48 (1,46; 13,86)	38 (24; 107)	31 (4)	3 (0,8)^C	5,15 (1,69; 15,80)	32 (21; 72)
	4 stopnia toksyczności	3 (0,4)	0 (0)	3,49 (0,33; 37,26)	-	4 (0,5) ^C	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) ^A	4,98 (0,83; 30,15)	-	10 (1)	1 (0,3) ^C	4,98 (0,83; 30,15)	-
	4 stopnia toksyczności	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)	-	-
Zaburzenia serca ^E	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)	-	32 (4)	7 (2)	2,28 (1,04; 5,02)	45 (25; 759)
	4 stopnia toksyczności	7 (1)	2 (0,5) ^A	1,74 (0,41; 7,36)	-	9 (1)	2 (0,5) ^C	2,24 (0,55; 9,18)	-
Zaburzenia serca - tachykardia	1 lub 2 stopnia toksyczności	24 ^A (3)	8 ^A (2)	1,94 (0,69; 3,24)	-	bd	bd	-	-
Zaburzenia serca – migotanie przedsionków	≤3 stopnia toksyczności	16 ^A (2)	4 ^A (1)	1,99 (0,71; 5,66)	-	bd	bd	-	-
Redukcja dawki abirateronu/placebo ogółem		28 (3,5)	5 (1,3)	2,79 (1,12; 6,96)	45 (25; 294)	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)	6,48 (1,09; 38,61)	72 (39; 811)	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)	3,11 (1,14; 8,53)	47 (27; 292)	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)	6,48 (1,09; 38,61)	72 (39; 811)	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	-	-

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

W badaniu COU-AA-301 w medianie obserwacji 12,8 miesięcy stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z 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 i 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, zaparcí 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.: zaparcí, biegunki, bólu brzucha, zapalenia stawów, zakażeń dróg moczowych, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia.

W medianie obserwacji 20,2 miesiąca stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z 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.: zaparcí, zapalenie stawów, ból brzucha, zakażenie dróg moczowych, hematurii, gorączki, neutropenii, nadciśnienia i w 3 stopniu toksyczności: gorączki neutropenicznej

Informacje z badań o niższej jakości

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 abirateron w skojarzeniu z prednizonem obserwowano zdarzenia niepożądane 1 stopnia 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 ucisku rdzenia kręgowego ogółem (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 abirateronem 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.

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

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga

W badaniach klinicznych oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zytiga niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 21% vs 11%, nadciśnienie 16% vs 11% i zastój płynów (obrzęk obwodowy) 26% vs 20%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zytiga stwierdzano hipokaliemię 3. i 4. stopnia toksyczności oraz nadciśnienie 3. i 4. stopnia toksyczności u odpowiednio 4% i 2% pacjentów. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejszało częstość i nasilenie tych działań niepożądanych.

Tabela 23. Działania niepożądane związane z octanem abirateronu wg ChPL Zytiga (aktualizacja 25.01.2013 r.)

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
<ul style="list-style-type: none"> • Infekcje dróg moczowych, • Hipokaliemia, • Nadciśnienie tętnicze krwi, • Obrzęk obwodowy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertriglicerydemia, • Niewydolność serca*, • Dusznicza bolesna, niemiaryowość, • Migotanie przedsionków, • Częstoskurcz, • Niestrawność, • Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, • Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, • Wysypka, • Krwiomocz, • Złamania** 	<ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność nadnerczy.

* niewydolność serca obejmuje także: zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory i zmniejszenie frakcji wyrzutowej, **złamania obejmują wszystkie złamania poza złamaniami patologicznymi.

Informacje o bezpieczeństwie stosowania octanu abirateronu w populacji dorosłych pacjentów z oporną na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o niewielkim/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane, znajdują się w raporcie nr AOTM-OT-431-6/2013.

6.1.5.2.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Nie dotyczy.

6.1.5.2.3. Inne odnalezione informacje

Na stronie EMA podano działania niepożądane opisane powyżej w ChPL Zytiga. Dodatkowo poinformowano, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas leczenia abirateronem należały: zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji, nieprawidłowe wartości badań diagnostycznych oraz zaburzenia serca (*European database of suspected adverse drug reaction report system EudraVigilance* prowadzony przez EMA).

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) w ostrzeżeniach i przeciwwskazaniach dodano: możliwość wystąpienia nadciśnienia, hipokaliemii i zastoju płynów jako konsekwencję wzrostu poziomu mineralokortykoidów; w dwóch RCT zaobserwowano wystąpienie niewydolności kory nadnerczy u 0,5% pacjentów przyjmujących produkt Zytiga vs 0,2% u chorych otrzymujących placebo, a także wzrostu ALT lub AST w 3 lub 4 stopniu toksyczności ($\geq 5x$ GGN) u 4% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zytiga, typowo podczas pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (grudzień 2012 r.).
- 4) do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 5\%$) zaliczono: obrzęk lub dyskomfort stawów, hipokaliemię, obrzęki, dolegliwości mięśni, uderzenia gorąca, biegunkę, zakażenia układu moczowego, kaszel, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, częste oddawanie moczu, moczenie nocne, niestrawność, złamania i zakażenia górnych dróg oddechowych (wrzesień 2012 r.),
- 5) zaktualizowano najczęstsze zdarzenia niepożądane ($\geq 10\%$), do których włączono: zmęczenie, opuchliznę stawów lub dyskomfort, obrzęki, uderzenia gorąca, biegunki, wymioty, kaszel, nadciśnienie, duszności, infekcje układu moczowego i słuczenia (grudzień 2012 r.),
- 6) zaktualizowano najczęściej występujące nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych ($> 20\%$), tj.: anemię, podwyższoną fosfatazę zasadową, hipertriglicydemię, limfopenię, hipercholesterolemię, hiperglikemię, podwyższoną ALT i AST, hipofosfatemię oraz hipokaliemię (grudzień 2012 r.).

6.2. Analiza ekonomiczna

W ocenie efektywności kosztowej octanu abirateronu wykorzystano model oraz analizę dołączoną przez podmiot odpowiedzialny do wniosku refundacyjnego preparatu Zytiga® (AOTM-OT-4351-27-2012):

- [REDAKTOWANE] „Zytiga® (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel - Analiza ekonomiczna”, Kraków 2012

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Zytiga (abirateron) 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 docetaksem, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej.

Technika analityczna

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

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.

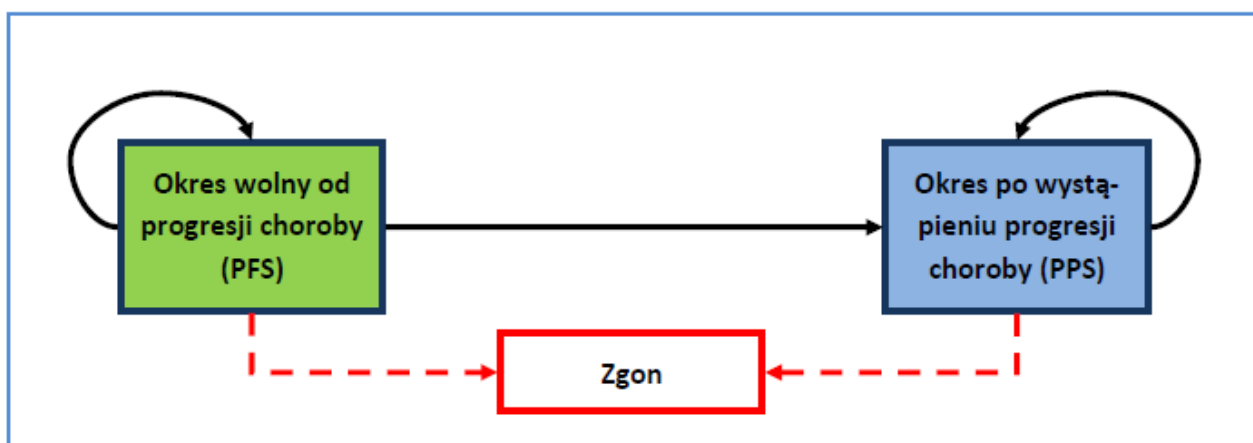
W analizie uwzględniono następujące koszty: koszty nabycia i podania interwencji; koszty diagnostyki i monitorowania leczenia; koszty dalszej chemioterapii u części chorych (po progresji choroby) oraz stosowania G-CSF; koszty leczenia objawowego, terapii towarzyszącej, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji

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 adaptacji analizy do warunków polskich wykorzystano dane uzyskane od polskich ekspertów klinicznych ().

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).



Rysunek 1. Schemat standardowego modelu progresywnego przebiegu zaawansowanego nowotworu z trzema stanami.

Długość cyklu w modelu ustalono na 21 dni, co odpowiada częstości stosowania chemioterapii zaawansowanego RGK. Przyjęty cykl uznano za odpowiadający charakterystyce procesu chorobowego oraz wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami. W analizie zastosowano korektę połowy cyklu.

Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wykonano w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera OS i PFS w ramionach abirateronu/prednizonu oraz placebo/prednizonu z rejestracyjnego badania RCT COU-AA-301 (chorzy otrzymujący uprzednio jeden rzut chemioterapii). Poza horyzontem dostępnym w badaniu wykonano ekstrapolację funkcją wykładniczą dopasowaną do danych obserwowanych. Autorzy analizy nie wyjaśnili dlaczego została wybrana ta funkcja, natomiast na uznanie zasługuje fakt, iż w ramach analizy wrażliwości testowali wykorzystanie funkcji Weibulla.

Użyteczności stanów zdrowia zostały określone w oparciu o przegląd systematyczny badań użyteczności, oddzielnie dla stanów PFS (okres wolny od progresji choroby) i PPS (okres po wystąpieniu progresji); założono także wzrost użyteczności w ramieniu abirateronu w okresie wolnym od progresji, w oparciu o dane z badania RCT (COU-AA-301).

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe parametry modelu podmiotu odpowiedzialnego.

Tabela 24. Kluczowe parametry modelu podmiotu odpowiedzialnego

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Prawdopodobieństwa		
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS)	Wartości zmienne w każdym cyklu modelu	Obliczone przez autorów analizy na podst. danych z badania COU-AA-301
Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby (PFS)	Wartości zmienne w każdym cyklu modelu	Obliczone przez autorów analizy na podst. danych z badania COU-AA-301
Użyteczności		
Użyteczność mCRPC przed wystąpieniem progresji choroby	0,78	COU-AA-301

Zwiększenie użyteczności w trakcie leczenia abirateronem	0,046	COU-AA-301
Użyteczność mCRPC po wystąpieniu progresji choroby	0,50	Sandblom 2004
Cena preparatu Zytiga		
Cena produktu leczniczego Zytiga (120 tabl. x 250 mg)	[REDACTED]	Informacje Producenta
Koszty		
Koszt glikokortykosteroidu (prednizon)	7,81 zł (perspektywa wspólna); 7,43 zł (perspektywa NFZ) (wartości w przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl modelu)	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. (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) (wartości 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 abirateronu w leczeniu opornego na kastrację RGK.

Ocena modelu podmiotu odpowiedzialnego

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 podmiotu odpowiedzialnego,
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 analiz oraz pominięcia istotnych parametrów w analizie wrażliwości.

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM.

Ograniczenia według autorów analizy podmiotu odpowiedzialnego

- „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”.

6.2.3. Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych)

Nie dotyczy

6.2.4. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.4.1. Informacje z raportu

Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej w wariancie podstawowym.

Tabela 25. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania abirateronu z BSC w 10 letnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Zytiga (octan abirateronu)	BSC

Tabela 26. Zestawienie kosztów dla porównania abirateronu z BSC w 10 letnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Zytiga (octan abirateronu)	BSC
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		

Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej przedstawionej w omawianej analizie ekonomicznej

Parametr	Wartość
[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]

Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej podmiotu odpowiedzialnego

Cena zbytu netto produktu leczniczego Zytiga (120 tabletek x 250 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY przy zastosowaniu abirateronu jako terapii dodanej do BSC 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]

Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej

Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant analizy wrażliwości	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY] BSC	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa [zł]
Perspektywa NFZ						
Wariant podstawowy		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja	Ocena przeżycia (OS i PFS) w populacji ITT badania COU-AA-301	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie całkowite (OS)	OS: K-M + 10% + funkcja Weibulla*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	OS: K-M + 5% + funkcja wykładnicza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	OS: funkcja Weibulla w pełnym horyzoncie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	OS: Dolna granica 95% CI dla estymatora K-M	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	OS: Górna granica 95% CI dla estymatora K-M	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	PFS: K-M + 5% + funkcja Weibulla**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PFS: K-M + 10% + funkcja wykładnicza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PFS: K-M + funkcja wykładnicza	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczność	Min. użyteczność w stanie PFS - 0,58	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Max. użyteczność w stanie PFS - 0,86	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Min. wzrost użyteczności podczas leczenia abirateronem - 0,0368	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Max. wzrost użyteczności podczas leczenia abirateronem - 0,0552	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Min. użyteczność w stanie po progresji - 0,25	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Max. użyteczność w stanie po progresji - 0,56	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty	Min. koszty diagnostyki w programie - 2 046 PLN								
	Max. koszty diagnostyki w programie - 203 PLN								
	Min. koszty leczenia objawowego w stanie po progresji (PPS) - 676 zł (perspektywa wspólna); 668 zł (perspektywa NFZ)								
	Max. koszty leczenia objawowego w stanie po progresji (PPS) - 1 981 zł (perspektywa wspólna); 1 973 zł (perspektywa NFZ)								
Horyzont	Horyzont modelu: 20,2 mies. (zgodny z RCT)								
	Horyzont modelu: 5 lat								
Dyskontowanie	Dyskontowanie: 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych								
	Dyskontowanie: 5% dla kosztów, brak dyskontowania wyników zdrowotnych								
	Brak dyskontowania								
Perspektywa wspólna									
Wariant podstawowy									
Populacja	Ocena przeżycia (OS i PFS) w populacji ITT badania COU-AA-301								
Przeżycie całkowite (OS)	OS: K-M + 10% + funkcja Weibulla*								
	OS: K-M + 5% + funkcja wykładnicza								
	OS: funkcja Weibulla w pełnym horyzoncie								
	OS: Dolna granica 95% CI dla estymatora K-M								
	OS: Górna granica 95% CI dla estymatora K-M								
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	PFS: K-M + 5% + funkcja Weibulla**								
	PFS: K-M + 10% + funkcja wykładnicza								
	PFS: K-M + funkcja wykładnicza								
Użyteczność	Min. użyteczność w stanie PFS - 0,58								
	Max. użyteczność w stanie PFS - 0,86								
	Min. wzrost użyteczności podczas leczenia abirateronem - 0,0368								
	Max. wzrost użyteczności podczas leczenia abirateronem - 0,0552								
	Min. użyteczność w stanie po progresji - 0,25								
	Max. użyteczność w stanie po progresji - 0,56								
Koszty	Min. koszty diagnostyki w programie - 2 046 PLN								
	Max. koszty diagnostyki w programie - 203 PLN								
	Min. koszty leczenia objawowego w stanie po progresji (PPS) - 676 zł (perspektywa wspólna); 668 zł (perspektywa NFZ)								
	Max. koszty leczenia objawowego w stanie po progresji (PPS) - 1 981 zł (perspektywa wspólna); 1 973 zł (perspektywa NFZ)								
Horyzont	Horyzont modelu: 20,2 mies. (zgodny z RCT)								
	Horyzont modelu: 5 lat								
Dyskontowanie	Dyskontowanie: 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych								
	Dyskontowanie: 5% dla kosztów, brak dyskontowania wyników zdrowotnych								
	Brak dyskontowania								

* Estymator Kaplana-Meiera; następnie (od momentu, gdy liczba pacjentów obserwowanych a analizie przeżycia spadła do 10% populacji wyjściowej) ekstrapolacja funkcją Weibulla: K-M + 10% + funkcja Weibulla

** Estymator Kaplana-Meiera; następnie (od momentu, gdy liczba pacjentów obserwowanych a analizie przeżycia spadła do 5% populacji wyjściowej) ekstrapolacja funkcją Weibulla: K-M + 5% + funkcja Weibulla

Autorzy analizy przeprowadzili również wielokierunkową analizę wrażliwości.

W tabeli poniżej znajdują się założenia scenariusza optymistycznego i pesymistycznego.

Tabela 29. scenariusza optymistycznego i pesymistycznego

Parametr	Scenariusz optymistyczny	Scenariusz pesymistyczny
użyteczność w stanie PFS	maksymalna (0,86; <i>Bennet 1997</i>)	minimalna (0,58; <i>Sandblom 2004</i>)
przeżycie całkowite w ramieniu abirateronu	maksymalne (górną granicą 95% CI estymatora Kaplana-Meiera w ramieniu abirateronu)	minimalne (założenie braku różnic w OS poza horyzontem badania COU-AA-301, tj. przyjęcie hazardu zgonu w ramieniu abirateronu na poziomie wartości dla BSC (0,0404/cykl))

W tabeli poniżej znajdują się wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 30. Wyniki analizy scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego.

Scenariusz	Analiza	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	% zmiana ICUR względem analizy podst.
Optymistyczny	perspektywa wspólna	██████	██████	██████	██████
	perspektywa NFZ	██████	██████	██████	██████
Pesymistyczny	perspektywa wspólna	██████	██████	██████	██████
	perspektywa NFZ	██████	██████	██████	██████

6.2.4.2. Inne odnalezione informacje

W procesie oceny efektywności ekonomicznej odnaleziono jedną publikację odnoszącą się do efektywności kosztowej octanu abirateronu. [Connock 2011]

Autorzy raportu opisują jedno dobrej jakości badanie randomizowane porównujące octan abirateronu z BSC. Badanie dostarczyło przekonujących dowodów na skuteczność abirateronu w zakresie wydłużenia przeżycia, opóźnienia progresji choroby oraz poprawy HRQoL w terapii pacjentów z mCRPC z progresją w czasie lub po terapii docetakselem. Nie odnaleziono danych umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie abirateronu z prednizolonem w porównaniu do mitoksantronu.

Abirateron jest uważany za innowacyjną terapię doustną dogodną dla pacjentów oraz dla NHS.

Deterministyczna podstawowa analiza ekonomiczna producenta skutkowała obliczeniem ICER na poziomie £46,617/QALY dla porównania octanu abirateronu z mitoksantronem oraz £52,852/QALY dla porównania octanu abirateronu z BSC.

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W ocenie wpływu ocenianej interwencji na system ochrony zdrowia wykorzystano obliczenia oraz analizę dołączoną przez podmiot odpowiedzialny do wniosku refundacyjnego preparatu Zytiga® (AOTM-OT-4351-27-2012):

- [REDAKTOWANE], „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

6.3.1. Metodologia oceny

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet płatnika jest ocena przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej: "podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel" z wykazu świadczeń gwarantowanych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.

Populacja i wielkość sprzedaży

Rozważano trzy warianty populacyjne: podstawowy (realistyczny), minimalny i maksymalny, różniące się prognozowaną liczebnością populacji docelowej. Obliczenia wykonano w arkuszu programu Microsoft Excel 2010.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej wykorzystano założenia i oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet dołączonej do wniosku refundacyjnego, jak również wykonano aktualizację danych w AOTM.

W toku prac analitycznych nad wnioskiem refundacyjnym w AOTM (AOTM-OT-4351-27-2012) wystąpiono z prośbą o opinię do ekspertów. Eksperci zostali poproszeni m.in. o oszacowanie populacji docelowej. Jedynie dwoje z nich określiło liczebność populacji docelowej zaznaczając jednocześnie, iż są to oszacowania własne. [REDAKTOWANE] określił liczebność na 900-1200 pacjentów, natomiast [REDAKTOWANE] określiła liczebność na poziomie 500 pacjentów. Obliczona średnia z powyższych danych wynosi 775 pacjentów i taka liczba pacjentów została przyjęta jako populacja docelowa w 2013 r. w dalszych obliczeniach AOTM. Wykorzystując założenia z analizy BIA podmiotu odpowiedzialnego przyjęto wzrost liczebności populacji w kolejnym roku (2014), który według szacowań AOTM wyniesie [REDAKTOWANE] pacjentów

mogących przyjmować octan abirateronu. Należy zauważyć, iż oszacowana przez Agencję, na podstawie opinii ekspertów, liczebność populacji docelowej jest [REDAKTOWANO] niż liczebność oszacowana przez autorów analizy BIA. Takie założenie (zwiększona populacja docelowa) należy traktować jako założenie konserwatywne.

Warianty populacyjne analizy

Warianty te skonstruowano przy założeniu skrajnych oszacowań ekspertów klinicznych dotyczących liczebności chorych leczonych uprzednio docetaksem, kwalifikujących się do terapii II rzutu z udziałem abirateronu.

Tabela 31. Liczebność populacji docelowej w przyjętych scenariuszach. [obliczenia AOTM]

Wariant populacyjny	Rok 2013	Rok 2014
Scenariusz podstawowy	775	[REDAKTOWANO]
Scenariusz minimalny	500	[REDAKTOWANO]
Scenariusz maksymalny	1050	[REDAKTOWANO]

Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

W omawianej analizie BIA autorzy przedstawili liczbę zakupionych opakowań preparatu Zytiga w okresie od stycznia do lipca 2012 wynoszącą [REDAKTOWANO], co w przeliczeniu odpowiada [REDAKTOWANO] terapiom abirateronem.

Według informacji od podmiotu odpowiedzialnego (pismo z dnia 10.04.2013 r., znak JC/MEA/30/04/2013) „produkt leczniczy Zytiga®” był dotychczas stosowany i finansowany przez NFZ w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej wyłącznie w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Z tego tytułu wydatki płatnika kształtowały się na poziomie:

[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

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 finansowanie leczenia octanem abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. Udziały poszczególnych metod leczenia II rzutu mCRPC w scenariuszu istniejącym odzwierciedlają istniejącą praktykę. W scenariuszu uwzględniono następujące strategie leczenia mCRPC po niepowodzeniu chemioterapii docetaksem (wskazane przez polskich ekspertów): leczenie wyłącznie objawowe (BSC), docetaksel (powtórne zastosowanie), mitoksantron i abirateron (wszystkie w skojarzeniu z glikokortykosteroidem).

Scenariusz nowy przewiduje sytuację, w której zostaje podjęta decyzja o nie finansowaniu leczenia octanu abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. Założono, iż przejęcie jego udziałów octanu abirateronu przez dotychczas stosowane w rozważanym wskazaniu metody leczenia nastąpi w proporcjach odpowiadających obecnemu podziałowi rynku.

Aktualne i prognozowane udziały poszczególnych schematów terapii

Scenariusz istniejący (aktualny)

Autorzy analizy BIA podmiotu odpowiedzialnego oszacowali udziały poszczególnych schematów terapii na podstawie opinii dwóch ekspertów klinicznych ([REDAKTOWANO]).

Biorąc pod uwagę otrzymane od NFZ dane (pismo z dnia 02.01.2013 r. znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0495/w/34810/ALA) na temat liczby pacjentów leczonych docetakselem oraz mitoksantronem w omawianym wskazaniu w ramach chemioterapii niestandardowej, a także biorąc pod uwagę dane otrzymane od producenta dotyczące liczby sprzedanych opakowań w 2012 oraz w 2013 r. postanowiono wykonać w Agencji szacowania własne udziałów poszczególnych schematów terapii.

Tabela 32. Liczba pacjentów leczonych docetakselem i mitoksantronem w omawianym wskazaniu w ramach chemioterapii niestandardowej. [obliczenia AOTM]

Rok	2010	2011	2012	2013
Docetaksel	300	174	82	44
Mitoksantron	115	45	13	5

W celu oszacowania liczby pacjentów leczonych poszczególnymi schematami w latach 2013 wykorzystano ekstrapolację otrzymanych od NFZ danych na kolejne lata. W obu przypadkach wykorzystano funkcję wykładniczą jako najbardziej pasującą do posiadanych danych (współczynnik $R^2 = 0,9915$ dla docetakselu oraz $R^2 = 0,9936$ dla mitoksantronu).

Wykorzystując dane otrzymane od producenta (pismo z dnia 10.04.2013 r., znak JC/MEA/30/04/2013), zawierające informacje o ilości sprzedanych opakowań leku w 2012 oraz 2013 r., a także wykorzystując informację zawartą w analizie BIA dotyczącą ilości sprzedanych opakowań od stycznia do lipca 2012 r. [redacted], w Agencji oszacowano prognozowaną liczbę sprzedanych opakowań octanu abirateronu na koniec 2013 r. W tym celu założono jednakową miesięczną sprzedaż opakowań w omawianych okresach [redacted].

Posiadając dane sprzedażowe dla 15 miesięcy wykonano ekstrapolację aby otrzymać dane sprzedażowe dla kolejnych 9 miesięcy. W tym celu wykorzystano funkcję wielomianową jako najbardziej odpowiadającą danym eksperymentalnym. W wyniku opisanych obliczeń oszacowano liczbę opakowań sprzedanych na koniec 2013 r. wynoszącą [redacted] co przy zakładanym dawkowaniu ([redacted]) odpowiada leczeniu [redacted]. Nie wykonano szacowania liczebności pacjentów w 2014 r. ponieważ przy tak małej liczbie danych ekstrapolacja na dłuższy okres wiązałaby się z dużą dozą niepewności.

Mając oszacowane liczebności pacjentów leczonych w 2013 r. docetakselem (44), mitoksantronem (5), octanem abirateronu ([redacted]) oraz znając liczebność populacji docelowej (775) obliczono liczbę pacjentów leczonych objawowo (BSC) wynoszącą [redacted] pacjentów.

Tabela 33. Zakładane udziały oraz liczba pacjentów leczonych poszczególnymi schematami w scenariuszu istniejącym. [obliczenia AOTM]

Schemat leczenia	Rok 1 (2013)		Rok 2 (2014)	
	Udziały [%]	Liczba pacjentów	Udziały [%]	Liczba pacjentów
Leczenie wyłącznie objawowe (BSC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Docetaksel (reterapia)	[redacted]	44	[redacted]	[redacted]
Mitoksantron	[redacted]	5	[redacted]	[redacted]
Octan abirateronu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	100%	775	100%	[redacted]

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. Biorąc pod uwagę nieznaną na chwilę obecną i trudny do przewidzenia przyszły sposób refundacji leków aktualnie dostępnych w chemioterapii niestandardowej, konserwatywnie założono brak zmian pozycji rynkowych poszczególnych leków.

Scenariusz nowy (prognozowany)

W scenariuszu nowym założono podjęcie decyzji o nie finansowaniu leczenia abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.

Założono, iż przejście udziałów octanu abirateronu przez dotychczas stosowane w rozważanym wskazaniu metody leczenia nastąpi w proporcjach odpowiadających obecnemu podziałowi rynku.

Tabela 34. 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)	■	■	■	■
Docetaksel (reterapia)	■	■	■	■
Mitoksantron	■	■	■	■
Octan abirateronu	0%	0	0%	0
Łącznie	100%	775	100%	■

Podsumowanie oszacowania udziałów w scenariuszu istniejącym oraz nowym.

Poniższa tabela przedstawia prognozę liczby pacjentów otrzymujących poszczególne rodzaje leczenia II linii mCRPC w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym, uzyskaną w oparciu o oszacowanie rocznej liczebności populacji chorych kwalifikujących się do zastosowania abirateronu oraz aktualną i przyszłą strukturę udziałów dostępnych strategii leczenia drugiej linii mCRPC w Polsce. Szczegółowe dane przedstawiono dla podstawowego wariantu populacyjnego, w którym łączna populacja leczonych wynosi kolejno 775 i ■ chorych w dwóch pierwszych latach realizacji programu.

Tabela 35. Oszacowanie udziałów poszczególnych metod leczenia II linii mCRPC w scenariuszach: istniejącym i nowym [obliczenia AOTM]

	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	% udział	Liczba leczonych (Rok 1)	Liczba leczonych (Rok 2)	% udział	Liczba leczonych (Rok 1)	Liczba leczonych (Rok 2)
Leczenie wyłącznie objawowe	■	■	■	■	■	■
Docetaksel	■	44	■	■	■	■
Mitoksantron	■	5	■	■	■	■
Abirateron	■	■	■	0%	0	0
Łącznie	100%	775	■	100%	775	■

Prognozowana liczba leczonych octanem abirateronu w scenariuszu istniejącym wynosi ■ w 2013 i ■ w 2014 roku. Dla porównania, liczba pełnych pacjentoterapii octanu abirateronu, obliczona na podstawie zakupionych opakowań leku Zytiga w dotychczasowym okresie 2013 roku, wynosi ok. ■.

W wariantach minimalnym i maksymalnym przyjęto jednakową jak w wariantcie podstawowym strukturę udziałów uwzględnionych schematów leczenia chorych w ocenianym wskazaniu.

Koszty

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

- koszty leków stosowanych w II linii leczenia mCRPC (abirateron, docetaksel, mitoksantron, prednizon),
- 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 Ministerstwa Zdrowia. Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o umowach NFZ ze świadczeniodawcami. Obowiązująca w 2013 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.

Posłużono się danymi zawartymi w omawianej analizie BIA podmiotu odpowiedzialnego. W agencji wykonano aktualizacje danych kosztowych o m.in.: uwzględnienie najnowszego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

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

Tabela 36. Zestawienie kosztów poszczególnych strategii w przeliczeniu na jednego pacjenta [wg Tab. 22 Analizy BIA podmiotu odpowiedzialnego]

Składowa kosztów	Abirateron (poza programem)	Docetaksel	Mitoksantron	Leczenie objawowe (BSC)
Leki (z uwzględnieniem prednizonu)	██████████	██████████	██████████	██████████
Podanie leków	██████████	██████████	██████████	██████████
Diagnostyka i monitorowanie	██████████	██████████	██████████	██████████
Dodatkowe zasoby związane z chemio-terapią (G-CSF)	██████████	██████████	██████████	██████████
Leczenie zdarzeń niepożądanych stopień oksycyzności 3/4	██████████	██████████	██████████	██████████
Łącznie	██████████	██████████	██████████	██████████

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Ograniczenia według autorów analizy podmiotu odpowiedzialnego

Autorzy analizy nie wskazali żadnych ograniczeń.

Ograniczenia wg AOTM:

Podstawowym ograniczeniem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest brak danych NFZ dotyczących populacji leczonych octanem abirateronu, ilości sprzedanych opakowań, a także kwoty refundacji ocenianej interwencji.

Ze względu na brak danych dla octanu abirateronu wykonano ekstrapolację danych sprzedażowych otrzymanych od podmiotu odpowiedzialnego. Należy mieć na uwadze, że takie postępowanie wiąże się z dużymi niepewnościami obliczeń.

Kolejnym ograniczeniem jest sposób obliczenia liczebności populacji docelowej, gdyż oparto się jedynie na danych od dwóch ekspertów klinicznych.

Przyjęcie założenia, iż obliczone udziały poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym a także przyjęcie ich na równym poziomie w kolejnych latach również należy uznać za ograniczenie analizy. Postąpiono tak, gdyż nie jest możliwa ekstrapolacja danych dla octanu abirateronu na dalszy okres czasu, a co za tym idzie określenie udziału ocenianej interwencji w kolejnych latach.

6.3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM

Nie dotyczy.

6.3.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.4.1. Informacje z raportu

Nie dotyczy.

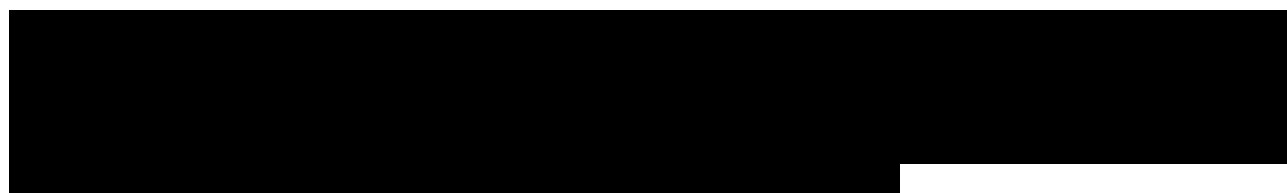
6.3.4.2. Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w AOTM

Analiza podstawowa

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

Tabela 37. Przewidywane koszty budżetu NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa.

Wydatki płatnika publicznego (NFZ)		
	Rok 1	Rok 2

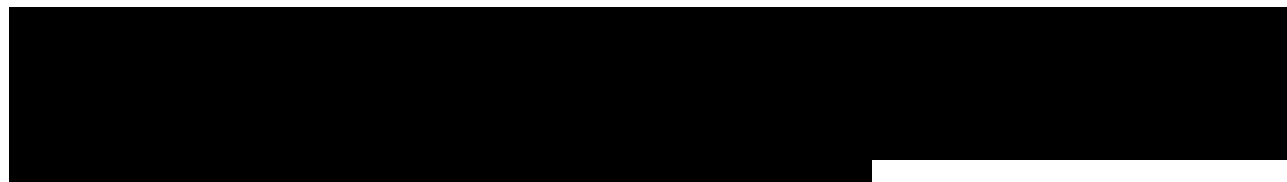


Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym wykorzystano największą liczebność pacjentów (1050) w populacji docelowej przedstawionej w opiniach ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię.

Tabela 38. Przewidywane koszty budżetu NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym – wariant maksymalny.

Wydatki płatnika publicznego (NFZ)		
	Rok 1	Rok 2



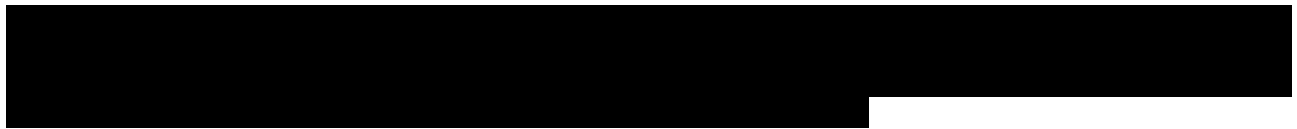
Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym wykorzystano najmniejszą liczebność pacjentów (500) w populacji docelowej przedstawionej w opiniach ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię.

Tabela 39. Przewidywane koszty budżetu NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym – wariant minimalny.

Wydatki płatnika publicznego (NFZ)		
	Rok 1	Rok 2





6.3.4.3. Informacje z innych źródeł

Nie dotyczy.

6.3.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Oceniając wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Wszyscy eksperci kliniczni pozytywnie wypowiedzieli się odnośnie finansowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych. Podkreślili, że jest to nowa technologia o skutecznym działaniu i dobrej tolerancji, która cieszy się zainteresowaniem pacjentów, ponieważ ma łatwą drogę podawania (doustna), w związku z czym nie wymaga pobytu w szpitalu. Zwrócili także uwagę, że niniejsza technologia powinna być finansowana w ramach programu lekowego. Jeden z ekspertów zaznaczył, że cena leku mogłaby być niższa dla płatnika.

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy wydanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, obejmującego **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.** (na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych).

Rak gruczołu krokowego to złośliwy nowotwór wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W Polsce plasuje się on na 2. miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe i stanowi 12,7% wszystkich nowotworów.

Podsumowanie analizy klinicznej

Ocenę 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 oparto o ocenioną w AOTM analizę kliniczną (AKL) przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny, a także przeprowadzone w AOTM dwa aktualizujące wyszukiwania.

Do niniejszej AKL włączono 7 opracowań wtórnych: Agarwal 2012, Cersosimo 2012, Nandha 2012, Beltran 2011, Sonpavde 2011, Pagliarulo 2012 (przeglądy systematyczne) oraz Connock 2011 (raport oceniający ERG) dotyczące stosowania octanu abirateronu u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację. W AKL podmiotu odpowiedzialnego uwzględniono także badania pierwotne, tj.: COU-AA-301 (1 RCT) oceniające abirateron w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z placebo w skojarzeniu z prednizonem, a w celu wykonania porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) pomiędzy abirateronem 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 włączono badania: Danila 2010 i Efsthathiou 2012 (badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej). Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

W związku z faktem, iż przeglądy systematyczne oparto głównie na danych z badania RCT COU-AA-301 (III fazy) ich wyniki i wnioski są zgodne ze sobą oraz z wnioskami autorów AKL podmiotu odpowiedzialnego.

Skuteczność kliniczna: 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: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby** (potwierdzonej radiologicznie), **czasu do wystąpienia: progresji PSA, pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, progresji nasilenia bólu, progresji wpływu bólu na codzienną aktywność, czasu trwania paliacji objawów bólowych oraz zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia: odpowiedzi PSA** (ogólnej i potwierdzonej w kolejnym pomiarze), **odpowiedzi obiektywnej** (wg RECIST), **odpowiedzi w ocenie objawów bólowych** (paliacji objawów bólowych i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność), a także **skracza medianę czasu do wystąpienia: paliacji nasilenia bólu i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność.** Dodatkowo w

dłuższym okresie obserwacji (mediana 20,2 miesiąca) wykazano, że oceniana interwencja w porównaniu z kontrolą **znamiennie statystycznie zmniejsza medianę do wystąpienia poprawy w nasileniu zmęczenia i wydłuża medianę do wystąpienia progresji nasilenia zmęczenia i progresji wpływu zmęczenia na codzienną aktywność**. Pomiędzy ww. grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie czasu do poprawy we wpływie zmęczenia na codzienną aktywność.

Wyniki porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa) wykazały brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy abirateronem 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 podmiotu odpowiedzialnego, ponieważ pacjenci nie przyjmowali wcześniej terapii docetakselem. Ponadto charakteryzowały się niską jakością (1-2/5 punktów wg Jadad).

Bezpieczeństwo: W badaniu COU-AA-301 w medianie obserwacji 12,8 miesięcy stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z 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 i 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, 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 stopni 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 powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych lub hospitalizacji i wznowienia wyjściowego dawkowania po wcześniejszej redukcji dawek leków.

W medianie obserwacji 20,2 miesiąca stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z 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, 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 działań niepożądanych związanych z układem pokarmowym (nudności, biegunki, zaparcia, wymioty), zaburzeniami wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej) oraz hipokaliemię, obrzęk obwodowy, nadciśnienie tętnicze, duszność, 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.

Podsumowanie analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena efektywności kosztów produktu leczniczego Zytiga (abirateron) 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.

Koszty dodatkowego roku życia, patrząc z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, są bardzo zbliżone, co wynika z bardzo niewielkiego udziału wydatków pacjenta w łącznych kosztach leczenia mCRPC.

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

Podsumowanie analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet płatnika była ocena przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej: "podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel" z wykazu świadczeń gwarantowanych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. Scenariusz istniejący zakładał finansowanie octanu abirateronu w ramach chemioterapii niestandardowej, natomiast scenariusz nowy zakładał jego usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych (brak finansowania ze środków publicznych).

Na podstawie opinii ekspertów oszacowano liczebność populacji docelowej w wysokości 775 w 2013 r. oraz w roku 2014.

Prognozowana liczba leczonych octanem abirateronu w scenariuszu istniejącym wyniosła w 2013 i w 2014 roku. W scenariuszu nowym założono, iż przejęcie udziałów octanu abirateronu przez dotychczas stosowane w rozważanym wskazaniu metody leczenia nastąpi w proporcjach odpowiadających obecnemu podziałowi rynku.

8. Piśmiennictwo

- Agarwal 2012 Agarwal N., et al., Novel Molecular Targets for the Therapy of Castration-Resistant Prostate Cancer. *EUROPEAN UROLOGY* 61 (2012) 950-960
- 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
- CMKP 2009 Meder J., Aktualne Zasady Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Onkologii, Centrum Kształcenia Podyplomowego, 2009, http://www.cmkp.edu.pl/dok_eu/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
- 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
- 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 (aktualizacja z 12.2012 r.) 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 <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
- 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
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,
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, http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13775/59723/59723.pdf
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. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_22022013.pdf
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). Annals of Oncology 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. Eur. Urol. 2012;61(1):11-25
PBAC 2012	Public Summary Document, Abiraterone, tablet, 250 mg (as acetate), Zytiga [®] , Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2012, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/abiraterone.pdf
Prescrire 2012	Abiraterone; After prostate cancer treatment failure: 4-month survival advantage, Prescrire International, Volume 21 No 128, June 2012, http://www.prescrire.org/fr/Search.aspx
PUO 2011	Maciej Krzakowski et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych-2011, tom I, Polska Unia Onkologii, wyd. Via Medica, Gdańsk 2011, s. 310-325
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. AUA Annual Meeting 14-19 May 2011, abstract no. 705
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. Journal of Clinical Oncology 2011;29(18 Suppl.), abstract no. LBA4517
SMC 2012	Re-submission- abiraterone acetate 250mg tablets (Zytiga [®]) SMC No. (764/12), Scottish Medicine Consortium, 6 July 2012, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/abiraterone_Zytiga_RESUBMISSION_FINAL_July_2012_Amended_For_website.pdf
Sonpavde 2011	Sonpavde G., et al., The Role of Abiraterone Acetate in the Management of Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature. EUROPEAN UROLOGY 60 (2011) 270-278
Sternberg 2012	Sternberg CN., et al., Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. Annals of Oncology 00: 1–9, 2012
Tannock 1996	Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996;14(6):1756-1764
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/

9. Załączniki

AW-1. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych.

AW-2. [REDAKTOWANE]
„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

AW-3. [REDAKTOWANE] *„Zytiga® (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel - Analiza ekonomiczna”, Kraków 2012*

AW-4. [REDAKTOWANE] *„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*