



IGNORANTIA NOCET

Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.0

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Astellas Pharma Sp. z o. o.

Warszawa, 02.11.2017 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Oszacowanie liczebności populacji;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Opis interwencji;</li> <li>⊗ Opis komparatorów;</li> <li>⊗ Opis spodziewanych efektów drowotnych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Spółka z o. o, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

Indeks skrótów .....	5
Streszczenie .....	8
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny.....	14
3.1. Wybór populacji docelowej.....	14
3.2. Definicja.....	15
3.3. Etiologia i patogeneza.....	18
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	21
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	23
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	25
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce ....	25
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	47
4. Interwencja – enzalutamid.....	47
4.1. Rekomendacje finansowe .....	50
4.1.1. Rekomendacje AOTMiT .....	50
4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	54
5. Komparatory.....	59

---

---

5.1. Octan abirateronu .....	61
6. Efekty zdrowotne .....	64
7. Rodzaj i jakość dowodów .....	67
8. Kierunki analiz .....	68
8.1. Analiza kliniczna.....	68
8.2. Analiza ekonomiczna .....	70
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	71
9. Załączniki .....	73
9.1. Projekt Programu lekowego .....	73
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> .....	77
10. Spis tabel .....	78
11. Bibliografia .....	79

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AA	ang. <i>abiraterone acetate</i> – octan abirateronu
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – deprivacja androgenowa
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APCCC	ang. <i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</i> – konferencja konsensualnej ds. zaawansowanego raka gruczołu krokowego
APD	Analiza problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUA	ang. <i>American Urological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne
AWMSG	ang. <i>The All Wales Medicines Strategy Group</i> – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CED	ang. <i>Committee to Evaluate Drugs</i> – komitet tworzący rekomendacje medyczne w prowincji Ontario
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – rak gruczołu krokowego oporny na kastrację
CUA	ang. <i>Canadian Urological Association</i> – Kanadyjskie Stowarzyszenie Urologiczne
CUOG	ang. <i>Canadian Urologic Oncology Group</i> – kanadyjska grupa ds. urologii i onkologii
CYP2C8	cytochrom P450, o aktywności oksydazy i epoksygenazy, bierze udział w metabolizmie ksenobiotyków w organizmie
CYP3A4	cytochrom P450, biorący udział m.in. w oksydacji ksenobiotyków
CYP17	cytochrom P450, stanowiący kompleks enzymatyczny o aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy i C17,20-liazy
DEN	denosumab
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DRE	ang. <i>digital rectal examination</i> – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego

Skrót	Rozwinięcie
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
ELMMB	ang. <i>East Lancashire Medicines Management Board</i> – komitet zajmujący się oceną wybranych leków, ich bezpieczeństwem, efektywnością oraz przydatnością w regionie East Lancashire oraz wytycznymi w zakresie ich stosowania
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	ang. <i>enzalutamide</i> – enzalutamid
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ESTRO	ang. <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
ESUR	ang. <i>European Society of Urogenital Radiology</i> – Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HRPC	ang. <i>hormone-refractory prostate cancer</i> – hormonooporny rak gruczołu krokowego
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
i.v.	łac. <i>intravenosus</i> – dożylnie
LHRH	ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
LMMG	ang. <i>Lancashire Medicines Management Group</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
mCRPC	ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
ÖGU	niem. <i>Österreichische Gesellschaft für Unfallchirurgie</i> – austriackie stowarzyszenie ds. urologii i andrologii
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PAP	ang. <i>prostatic acid phosphatase</i> – fosfataza gruczołu krokowego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCWG	ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i> – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego

Skrót	Rozwinięcie
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRO	ang. <i>patient-reported outcome</i> – punkty końcowe raportowane przez chorego
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
rPFS	ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego
s.c.	łac. <i>sub cutis</i> – podskórnice
SIOG	ang. <i>International Society of Geriatric Oncology</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SOGG	ang. <i>Spanish Oncology Genitourinary Group</i> – hiszpańska grupa onkologiczna zajmująca się schorzeniami układu moczowo-
TGA	ang. <i>Therapeutic Good Administrations</i> – Administracja Produktów Terapeutycznych, zajmująca się oceną technologii medycznych w Australii
TNM	ang. <i>Tumor, Lymph Nodes, Metastasis</i> – klasyfikacja wyznaczająca ogólny stopień zaawansowania choroby nowotworowej
TRUS	ang. <i>transrectal ultrasonography</i> – ultrasonografia przezodbytnicza
UICC	fr. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> – Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZOL	kwas zoledronowy

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych* (HTA, ang. *health technology assessment*) *Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Xtandi™ (ENZ, ang. *enzalutamide* – enzalutamid) stosowanego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów (mCRPC, ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
  - ⊕ proponowana interwencja (I);
  - ⊕ proponowane komparatory (C);
  - ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
  - ⊕ rodzaj włączanych badań (S).
-



---

## PROBLEM ZDROWOTNY

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej występujących u mężczyzn nowotworów złośliwych. Wzrost komórek raka gruczołu krokowego jest zależny od androgenów, a terapia antyandrogenowa (ADT<sup>1</sup> w postaci farmakologicznej lub chirurgicznej) stanowi główną metodę leczenia chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Chociaż początkowe wskaźniki odpowiedzi są wysokie, choroba może się rozwijać pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu. U większości mężczyzn z CRPC (ang. *castration-resistant prostate cancer* – rak gruczołu krokowego oporny na kastrację) występują objawowe przerzuty do kości, czy narządów wewnętrznych, co wiąże się z obecnością bólu, obniżeniem jakości życia i/lub skróceniem czasu przeżycia.

## POPULACJA

Wnioskowaną populację stanowią dorośli mężczyźni, chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Populacja ta odpowiada jednemu ze wskazań klinicznych zamieszczonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi™.

Szacowana liczebność wnioskowanej populacji wynosić może około 1 056 chorych (880-1 232) w I roku refundacji ENZ, a w kolejnym roku 1 096 (913-1 279) chorych. Szacunkowe dane dotyczące liczebności wnioskowanej populacji znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

## AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w leczeniu chorych na mCRPC, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, stosuje się następujące terapie:

- ⊕ leki hormonalne nowej generacji (jak enzalutamid, czy octan abirateronu (AA, ang. *abiraterone acetate*) w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem; oba leki stosuje się razem ze standardową ADT);

---

<sup>1</sup> *androgen deprivation therapy* – deprivacja androgenowa

---

- ⊕ sipuleucel-T;
- ⊕ BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna), do którego można zaliczyć radioterapię, radioizotopy radioaktywne (stront, samar), leki przeciwbólowe, steroidy (m.in. deksametazon), bisfosfoniany (kwas zoledronowy), czy denosumab.

Opieka paliatywna powinna być oferowana wszystkim chorym niezależnie od tego czy równolegle wdrażane jest inne leczenie.

Spośród opcji terapeutycznych refundowanych obecnie w Polsce wymienia się octan abirateronu. Stosowany jest on łącznie z prednizonem/prednizolonem, a podczas terapii, u chorych niekastrowanych chirurgicznie w trakcie leczenia kontynuuje się farmakologiczną kastrację analogami gonadoliberyny (LHRH, ang. *luteinising hormone releasing hormone* – hormon uwalniający hormon luteinizujący).

## INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie enzalutamid stosowany u chorych na mCRPC, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

## KOMPARATORY

W analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych jest octan abirateronu.

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

## EFEKTY ZDROWOTNE

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny przeżycia całkowitego chorych, jakości życia związanej z chorobą, przeżycia wolnego od progresji choroby, odpowiedzi na leczenie, stosowania leczenia przeciwnowotworowego, powikłań kostnych, nasilenia bólu i profilu bezpieczeństwa.

---

## RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

## DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa enzalutamidu względem wybranego komparatora tj. octanu abirateronu.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla analizowanej interwencji nie istnieje badanie bezpośrednio porównujące enzalutamid z octanem abirateronu. Zidentyfikowano natomiast dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania – badanie *PREVAIL* (Beer 2014), w którym ENZ porównano z placebo (PLC) oraz badanie *COU-AA-302* (Ryan 2013), dotyczące porównania AA z PLC. W związku z tym, potencjalnie istnieje możliwość wykonania porównania pośredniego ENZ względem AA za pośrednictwem wspólnej referencji – PLC.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Xtandi™ (enzalutamid) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi™ (enzalutamid) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem.

---

---

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi™ w przedstawionym wskazaniu.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Xtandi™ (ENZ, ang. *enzalutamide* – enzalutamid) stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC, ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*<sup>2</sup>) u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [30] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

---

<sup>2</sup> według klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) schorzenie to można zaliczyć do grupy C61 – nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

---

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* [1] określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi™ [5], terapia enzalutamidem jest wskazana w dwóch populacjach:

- ⊕ w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- ⊕ w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas leczenia docetakselem lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby.

Populację docelową określoną na potrzeby niniejszej analizy stanowią jedynie chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

---

Szacowana liczebność wnioskowanej populacji wynosić może około 500-1500 chorych rocznie [2]. Szacunkowe dane dotyczące liczebności wnioskowanej populacji znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

### 3.2. Definicja

Szczegółowe kryteria Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) definiują raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) jako występowanie kastracyjnego stężenia testosteronu tj. poniżej 50 ng/ml lub 1,7 nmol/l oraz progresję choroby – potwierdzoną na podstawie:

- ⊕ wyników badań laboratoryjnych (trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o >50% ponad nadir, gdzie PSA >2 ng/ml) lub
- ⊕ badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe)) [23].

Zgodnie z kryteriami PCWG3 (ang. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego) z roku 2015<sup>3</sup>, progresję raka gruczołu krokowego należy definiować m.in. jako następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (z co najmniej 1-tyg. przerwą) przy nominalnej wartości stężenia PSA wynoszącej 1 ng/ml, jeśli potwierdzony wzrost jest jedynie wskaźnikiem progresji, chyba że jest to jedynie rak drobnokomórkowy (w kryteriach PCWG2 nominalna wartości stężenia PSA wynosiła >2 ng/ml), zajęcie węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych, tj. wątroba i płuca (niezależnie od stężenia PSA), ocena zmian na podstawie uprzednio prawidłowych węzłów chłonnych, których średnica wzrosła o  $\geq 5$  mm (krótsza oś) względem wartości początkowych lub nadiru i ich średnica ma wynosić  $\geq 1$  cm (w kryteriach PCWG2 średnica miała wynosić  $\geq 2$  cm), pojawienie się dwóch lub więcej nowych zmian w scyntygrafii kości [33].

<sup>3</sup> PCWG3 utrzymał kryteria PCWG2 w odniesieniu większości kryteriów oceny progresji choroby

W wytycznych EAU z 2013 roku definicja opornego na kastrację raka gruczołu krokowego obejmowała także spełnienie kryteriów tj.: odstawienie antyandrogenów (na co najmniej 4 tygodni w przypadku flutamidu oraz na co najmniej 6 tygodni w przypadku bikalutamidu) lub zastosowanie co najmniej jednej wtórnej manipulacji hormonalnej [17].

Do opisywania raka gruczołu krokowego, nawracającego po pierwotnej ablacji hormonalnej, stosowano wiele różnych terminów, w tym: HRPC (ang. *hormone-refractory prostate cancer* – hormonooporny rak gruczołu krokowego), czy rak gruczołu krokowego niewrażliwy na androgeny. Określenie HRPC wynika z licznych obserwacji wskazujących na progresję choroby u chorych z zaawansowanym rakiem poddanych hormonoterapii II rzutu. Jednakże, wyniki badań klinicznych nad nowymi lekami m.in. celowanymi na receptor androgenowy (enzalutamid) albo na zahamowanie syntezy androgenów, poprzez zablokowanie CYP17<sup>4</sup> (AA, ang. *abiraterone acetate* – octan abirateronu), przyczyniły się do wprowadzenia nowego terminu – CRPC. Termin ten wprowadzono w celu podkreślenia, że intrakrynne/parakrynne wytwarzanie androgenów ma istotne znaczenie w oporności komórek raka prostaty w terapii działającej supresyjnie na stężenie testosteronu [11, 32, 35].

Złośliwość raka gruczołu krokowego ocenia się według skali (sumy) Gleasona, będącej sumą dwóch stopni złośliwości dominujących w materiale pobranym w czasie biopsji, oznaczonych w zakresie od 1-5. Sumaryczny wynik poniżej 6 odpowiada złośliwości małej, 6-7 – umiarkowanej, a powyżej 7 – złośliwości dużej [29].

Rak gruczołu krokowego klasyfikuje się również według stopnia zaawansowania, który oceniany jest w skali TNM (ang. *Tumor, Lymph Nodes, Metastasis*). W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę skali oceny raka gruczołu krokowego zgodnie z klasyfikacją TNM według UICC (fr. *Union Internationale Contre le Cancer* – Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem) [29].

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja TNM według UICC (7. edycja z 2010 r.)**

Cecha	Definicja
Cecha T (guz pierwotny)	

<sup>4</sup> cytochrom P450, stanowiący kompleks enzymatyczny o aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy i C17,20-liazy



Cecha	Definicja
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, nie wykazują go badania obrazowe
T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego, zajmuje ≤5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego, zajmuje >5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji rdzeniowych (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz ograniczony do gruczołu krokowego
T2a	Guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego
T2b	Guz zajmuje więcej niż połowę jednego płata, ale nie zajmuje obu płatów gruczołu krokowego
T2c	Guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego
T3	Guz nacieka poza torebkę gruczołu krokowego
T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jedno- lub obustronne), w tym naciekanie mikroskopowe szyi pęcherza moczowego
T3b	Guz nacieka pęcherzyk(-i) nasienny(-e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka struktury sąsiadujące, inne niż pęcherzyki nasienne (zwieracz zewnętrzny odbytu, mięsień dźwigacz odbytu, pęcherz lub ścianę miednicy)
<b>Cecha N (regionalne węzły chłonne)</b>	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut(-y) w regionalnych węzłach chłonnych
<b>Cecha M (przerzuty odległe)</b>	
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny(-e) przerzut(-y) odległy(-e)
M1a	Przerzut(-y) w 1 lub w wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzuty do kości
M1c	Przerzuty o innym umiejscowieniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie [29]

Z kolei w poniższej tabeli zaprezentowano klasyfikację grup prognostycznych, która została oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężeniu PSA w surowicy oraz sumie Gleasona [29, 37].

**Tabela 2.**  
**Klasyfikacja grup prognostycznych\***

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Stężenie PSA [ng/ml]	Suma punktów w klasyfikacji wg Gleasona***
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-2a	N0	M0	X**	X**
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 i <20	≤6
	T2a, b	N0	M0	<20	≤7
IIB	T2c	N0	M0	dowolne	dowolna
	T1-2	N0	M0	≥20	dowolna
	T1-2	N0	M0	dowolne	≥8
III	T3a-b	N0	M0	dowolne	dowolna
IV	T4	N0	M0	dowolne	dowolna
	dowolna	N1	M0	dowolne	dowolna
	dowolna	dowolna	M1	dowolne	dowolna

\*jeśli nie jest znane stężenie PSA lub suma punktów w ocenie za pomocą skali Gleasona, stopień zaawansowania klinicznego ustala się na podstawie zaawansowania cechy T oraz stężenia PSA lub sumy punktów w klasyfikacji wg Gleasona

\*\*brak danych na temat stężenia PSA lub nieznana jest suma punktów w ocenie za pomocą skali Gleasona

\*\*\*≤6 – dobrze zróżnicowany rak (ang. *well differentiated*); 7 – średnio zróżnicowany rak (ang. *moderately differentiated*); 8-10 – słabo zróżnicowany rak (ang. *poorly differentiated*)

Źródło: opracowanie własne na podstawie [29, 37]

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia CRPC nie została jeszcze dobrze poznana. Wśród najbardziej istotnych czynników ryzyka raka gruczołu krokowego wymienia się:

- ⊕ podeszły wiek (rak gruczołu krokowego rozpoznawany jest zazwyczaj u mężczyzn po 65. r.ż.);
- ⊕ uwarunkowania genetyczne (kilkukrotnie wyższe ryzyko zachorowania dotyczy mężczyzn, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na raka gruczołu krokowego) [27, 29].

Uważa się, że niektóre związki metali ciężkich oraz choroby zapalne mogą zwiększać zagrożenie rozwoju tego nowotworu, natomiast spożywanie produktów sojowych, pokarmów zawierających selen, witaminę D, C, E oraz likopen (zawarty w pomidorach) zmniejsza ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego [28].

Wśród możliwych czynników etiologicznych raka gruczołu krokowego wymieniane są także modele zachowań seksualnych, spożycie alkoholu, ekspozycja na promienie ultrafioletowe oraz czynniki zawodowe [23].

Rak gruczołu krokowego jest chorobą niejednorodną. Obecna wiedza o mechanizmach przyczyniających się do rozwoju CRPC nadal jest niekompletna. Zmiany w prawidłowym przekazywaniu sygnału androgenowego wydają się być najważniejszym elementem patogenezy opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Zachodzą one w wyniku dwóch nakładających się mechanizmów, które mogą być zależne lub niezależne od receptora androgenowego. U chorych na CRPC wewnątrzkomórkowe stężenie androgenów jest zwiększone, wystarczające do aktywacji receptorów androgenowych, przez co obserwuje się ich nadekspresję, sugerującą mechanizm adaptacyjny [23].

Większość nowotworów gruczołu krokowego (95%) stanowią gruczolakoraki, rzadko występują raki neuroendokrynne, drobnokomórkowe oraz raki przejściowokomórkowe. Około 70% nowotworów powstaje w obwodowej strefie gruczołu krokowego i może być wielogniskowa [12].

Charakterystyczną cechą raka gruczołu krokowego jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonерwowych. W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych, szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych. Skutkuje to rozwojem wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu choroby na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zastłonowe oraz węzły poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych) oraz przerzuty odległe (zwykle w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie). Powstają one w wyniku rozprzestrzenienia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Przerzuty w kościach mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich [29].

### **3.4. Rozpoznawanie**

Podstawowymi narzędziami służącymi w diagnostyce raka gruczołu krokowego są:

- ⊕ badanie *per rectum* – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego (DRE, ang. *digital rectal examination*);
- ⊕ oznaczenie stężenia PSA w surowicy;
- ⊕ ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*) [28].

Rozpoznanie ostateczne stwierdza się na podstawie obecności gruczolakoraka w wycinkach gruczołu krokowego pobranych metodą biopsji rdzeniowej (ang. *biopsy cores*) lub w materiale cytologicznym uzyskanym metodą aspiracyjnej biopsji igłowej (ang. *aspiration needle cytology*) [27].

Ocena histopatologiczna rdzeni tkankowych pozwala na określenie stopnia histologicznej złośliwości guza. Na podstawie wielomejscowych biopsji systematycznych wykonanych pod kontrolą TRUS można wykryć więcej zmian nowotworowych niż na podstawie biopsji wykonanych pod kontrolą palca lub biopsji obszarów hypoechogennych gruczołu krokowego widocznych w TRUS [27].

PSA jest proteazą serynową produkowaną prawie wyłącznie przez nabłonek gruczołowy gruczołu krokowego. PSA nie jest biologicznym znacznikiem (markerem) swoistym dla raka gruczołu krokowego, jest natomiast swoisty dla tkanki gruczołowej gruczołu krokowego. Do zwiększenia stężenia PSA w surowicy może dojść u chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego, zapalenie gruczołu krokowego lub u mężczyzn, u których istnieją inne zmiany w gruczole krokowym, niemające charakteru nowotworu złośliwego. Rola PSA w rozpoznawaniu i określaniu stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego zwiększa się. Oznaczanie stężenia PSA w surowicy stosuje się powszechnie w diagnostyce raka gruczołu krokowego. Badanie to wykorzystuje się też w monitorowaniu nawrotu choroby nowotworowej po wstępnym leczeniu oraz w ocenie skuteczności terapii. Stężenie PSA, jako zmienna niezależna, jest czynnikiem prognostycznym raka lepszym niż zmiany „podejrzane”, wykryte na podstawie DRE lub TRUS [20, 27].

Obecnie dostępnych jest wiele różnych zestawów diagnostycznych, służących do określenia stężenia PSA w surowicy. Dotychczas jednak nie określono międzynarodowego standardu do powszechnego stosowania. Dodatkowe oznaczenie stężenia kwaśnej fosfatazy gruczołu krokowego (PAP, ang. *prostatic acid phosphatase*) w surowicy nie wnosi użytecznych informacji. Istnieje potrzeba określenia wartości progowej stężenia PSA, wskazującej największe ryzyko istnienia raka gruczołu krokowego. Zależnie od wyniku DRE, dodatnia

wartość predykcyjna stężeń PSA, określonych na podstawie testów z przeciwciałami monoklonalnymi, zawartych w granicach 4-10 ng/ml, wynosi 25-35%, stężeń zaś powyżej 10 ng/ml – 50-80% [27].

Ocenę zaawansowania raka gruczołu krokowego umożliwia wykonanie badań obrazowych. Scyntygrafia kości jest standardowym badaniem oceniającym obecność przerzutów do układu kostnego, natomiast tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny pozwalają na ocenę zaawansowania choroby i stwierdzenie ewentualnie przerzutów do innych narządów [24].

### **3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Objawy raka gruczołu krokowego nie są charakterystyczne. Na wczesnym etapie rozwoju choroby są one podobne do objawów innych chorób gruczołu krokowego. Z upływem czasu u mężczyzn pojawiają się związane z chorobami gruczołu krokowego dolegliwości pogarszające jakość życia. Należą do nich:

- ⊗ uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza;
- ⊗ częste oddawanie moczu, w nocy zaburzające sen a w ciągu dnia utrudniające pracę;
- ⊗ trudności w rozpoczęciu oddawania moczu;
- ⊗ osłabienie strumienia moczu, co jednocześnie wydłuża czas jego oddawania;
- ⊗ parcia naglące;
- ⊗ oddawanie moczu „na raty”;
- ⊗ dolegliwości bólowe oraz pieczenie w trakcie oddawania moczu, pojawiające się okresowo lub stale;
- ⊗ zatrzymania moczu, które skutkują koniecznością założenia cewnika do pęcherza [28].

W miarę zaawansowania choroby oraz w chwili pojawienia się przerzutów odległych mogą wystąpić: bóle okolicy krocza, bóle kręgosłupa, krwimocz, krew w nasieniu, zaburzenia wzrodu lub bóle w trakcie oddawania stolca. Dodatkowo zmniejsza się masa ciała, pojawia się zmęczenie, niedokrwistość, skąpomocz a następnie bezmocz oraz ogólne wyniszczenie organizmu [28].

---

Czynniki rokownicze dla raka gruczołu krokowego określone są na podstawie wyników raportu badania histopatologicznego zawierającego informacje dotyczące:

- ⊕ typu histologicznego;
- ⊕ stopnia złośliwości w skali Gleasona;
- ⊕ stopnia zaawansowania i stanu marginesów chirurgicznych (niezależny czynnik ryzyka wznowy biologicznej);
- ⊕ lokalizacji i naciekania pozatorebkowego, obecności nacieku szyi pęcherza, określenia strony nacieku pozatorebkowego lub nacieku pęcherzyków nasiennych, lokalizacji i zasięgu dodatnich marginesów chirurgicznych;
- ⊕ wielogniskowości, rozmiaru dominującego guza i lokalizacji strefowej (strefa przejściowa, obwodowa, przedni róg) dominującego guza [23].

Stopień złośliwości histologicznej oceniony w zmodyfikowanej skali Gleasona jest najsilniejszym pojedynczym czynnikiem rokowniczym. Decyduje on o przebiegu klinicznym i odpowiedzi na leczenie. Klasyfikacja TNM jest zalecana do oceny histopatologicznej miejscowego stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego. Ocenia ona zasięg anatomiczny zmiany, który może mieć znaczenie rokownicze [23].

Naciekanie pozatorebkowe jest terminem określającym obecność nowotworu poza gruczołem krokowym i określa nowotwór wnikający między okołosterczową tkankę tłuszczową lub uwypuklenie się poza zarys gruczołu krokowego, np. przy pęczkach naczyniowo-nerwowych lub przedniej powierzchni gruczołu krokowego. Należy określić lokalizację oraz zakres nacieku, ponieważ wiąże się to z ryzykiem wznowy [23].

Objętość nowotworu jest kontrowersyjnym czynnikiem rokowniczym. Obecnie wyniki dostępnych badań są sprzeczne. Pomimo tego objętość raka z wartością odcięcia równą 0,5 ml nadal pozostaje istotnym parametrem służącym do rozróżnienia przypadków raka nieistotnych i istotnych klinicznie [23].

Stan marginesów chirurgicznych jest niezależnym czynnikiem ryzyka wznowy biologicznej. Dodatni margines chirurgiczny stwierdza się, jeśli komórki nowotworowe są obecne w oznaczonej tuszem linii cięcia, natomiast w przypadku ich braku lub ich obecności w bliskim sąsiedztwie w stosunku do pokrytej tuszem powierzchni marginesu, definiuje się go jako margines ujemny. Brak wystarczających dowodów na to, że istnieje związek pomiędzy rozległością dodatnich marginesów a ryzykiem nawrotu. Należy jednak przedstawić dane

---

dotyczące wieloogniskowości i rozmiaru dodatnich marginesów, takie jak długość w milimetrach lub liczba blozków z zajęciem marginesów procesem nowotworowym [23].

W celu monitorowania postępu choroby przede wszystkim stosuje się oznaczenie stężenia PSA. Ponadto, wykonuje się badania fizykalne, laboratoryjne oraz obrazowe, w zależności od stanu chorego [24].

### 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak gruczołu krokowego występuje bardzo często – szacuje się, że jest obecnie drugim pod względem częstości nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn w Polsce, i ustępuje jedynie rakowi płuca. Dodatkowo w Polsce liczba nowo rozpoznawanych zachorowań na ten nowotwór szybko się zwiększa – każdego roku notuje się około 2-2,5% więcej nowych zachorowań niż w poprzednim [38].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w 2013 r. wyniosła w Polsce 12 162, a liczba zgonów 4 281 [21]. Współczynniki zachorowalności i umieralności zostały obliczone na podstawie danych statystycznych GUS z 2017 roku [15] (liczba dorosłych mężczyzn – 15 043 728). Współczynnik zachorowalności wynosi 80,8 przypadków na 100 000 osób, natomiast współczynnik umieralności 28,5/100 000<sup>5</sup>. W Europie i Ameryce Północnej rak gruczołu krokowego najczęściej rozpoznawanym nowotworem u mężczyzn. Zajmuje trzecie miejsce pod względem umieralności na nowotwory w Europie. Najczęściej wykrywany jest u mężczyzn  $\geq 65$ . r.ż. [3, 14].

Prognoza Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii w Warszawie przewiduje 17 809 nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w 2020 roku oraz 22 344 w 2025 roku, co pokazuje tendencję wzrostową [10].

Wykrywalność raka gruczołu krokowego w ostatnim dwudziestoleciu znacznie się zwiększa, głównie dzięki upowszechnieniu oznaczania stężenia PSA w surowicy (umożliwia

---

<sup>5</sup> Współczynnik zachorowalności  $(100\ 000 \cdot 12\ 162) / 15\ 043\ 728 = 80,8$ ; współczynnik umieralności  $(100\ 000 \cdot 4\ 281) / 15\ 043\ 728 = 28,5$

to wykrywanie bezobjawowego raka gruczołu krokowego). Roczne tempo wzrostu zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5%, jednak wzrost umieralności jest mniejszy [29].

Nie odnaleziono opublikowanych danych dedykowanych ocenie epidemiologii raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Na podstawie informacji zawartych w analizie dla produktu leczniczego Zytiga® z 2015 r., populacja chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT (ang. *androgen deprivation therapy* – deprivacja androgenowa), u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, może wynosić od około 2 400 (2 000-2 800) chorych rocznie. Uwzględniając kryteria włączenia do Programu lekowego, tj. stopień sprawności 0 w skali ECOG oraz wynik <8 punktów wg skali Gleasona oraz dane zawarte w raporcie dla leku Zytiga®, odsetek chorych w tym stanie wynosi 39% (936 (780-1 092) chorych). Należy mieć na uwadze, że przedstawione powyżej wartości były właściwe na 2015 rok, zatem należy uwzględnić dodatkowy stały wzrost populacji, zgodnie z trendem zaprezentowanym na podstawie danych KRN dot. zachorowań, co zaprezentowano w poniższej tabeli [2, 16, 22].

**Tabela 3.**  
**Liczba zachorowań i zgonów dla rozpoznania C61 – rak gruczołu krokowego, w latach 2000-2013\***

Rok	Zachorowania	Zgony
2000	5 049	3 147
2005	7 095	3 592
2010	9 273	3 940
2013	12 162	4 281

\*przedstawiono przykładowe dane dla wybranych lat; pełne dane dot. liczby zachorowań i zgonów w latach 1999-2014 znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*  
Źródło: opracowanie własne na podstawie *KRN 2014* [22]

Biorąc pod uwagę powyższe założenia, opisane szczegółowo w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, można spodziewać się, że wielkość populacji docelowej w I roku refundacji ENZ wynosić będzie około 1 056 chorych (880-1 232), a w kolejnym roku 1 096 (913-1 279) chorych.

Rak gruczołu krokowego powoduje znaczne obniżenie jakości życia, związane z obciążeniem fizycznym i psychicznym chorego. Obecność objawów związanych z dolegliwościami dotyczącymi trudności w oddawaniu moczu, bólem i postępującym zmęczeniem powoduje zmniejszenie aktywności fizycznej i wycofanie się społeczne.



Dodatkowo, nieobecność w pracy, spowodowana potrzebą wykonania badań, czy hospitalizacją oraz – w przypadku rodzin – koniecznością opieki nad chorym, wpływa negatywnie na status ekonomiczny chorych i ich opiekunów. Ponadto, w niektórych grupach chorych, przede wszystkim starszych, z chorobami współtowarzyszącymi, powikłania leczenia mogą przewyższać potencjalne korzyści, prowadzić do utraty jakości życia, a nawet skracać przewidywaną jego długość, z uwagi na działania niepożądane. W związku z tym istotnym jest podjęcie odpowiedniej, skutecznej terapii skutkującej poprawą jakości życia chorych [34].

### **3.7. Aktualne postępowanie medyczne**

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na mCRPC przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne.

#### **3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce**

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na mCRPC. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

Ze względu na dużą liczbę odnalezionych wytycznych zagranicznych, zdecydowano o włączeniu tylko dokumentów opublikowanych po 2015 r. włącznie<sup>6</sup>. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 11 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

#### **Wytyczne zagraniczne**

---

<sup>6</sup> kryterium daty publikacji nie dotyczy wytycznych polskich

Organizacja <sup>7</sup>	Rok wydania	Cel
APCCC	2017 [46]	Leczenie chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego
ASCO	2017 [55]	Leczenie hormonalne chorych na CRPC, niepoddanych uprzednio chemioterapii
EAU/ESTRO/ESUR/SIOG	2017 [47]	Diagnostyka, leczenie i monitorowanie chorych na raka gruczołu krokowego
SIOG	2017 [44]	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego u osób w podeszłym wieku
CUA/CUOG	2016 [52]	Leczenie chorych na CRPC
NCCN	2016 [48]	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
ÖGU	2016 [51]	Leczenie chorych na CRPC celowaną terapią hormonalną
AHS	2015 [39]	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
AUA	2015 [43]	Leczenie chorych na CRPC
ESMO	2015 [49]	Diagnostyka, leczenie i monitorowanie chorych na raka gruczołu krokowego
SOGG	2015 [42]	Leczenie chorych na mCRPC

### Wytyczne polskie

Organizacja <sup>8</sup>	Rok wydania	Cel
PTOK	2013 [50]	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
Zespół ekspertów	2007 [54]	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego

<sup>7</sup> APCCC, ang. *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference* – konferencja konsensualnej ds. zaawansowanego raka gruczołu krokowego; ASCO, ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ESTRO, ang. *European Society for Radiotherapy and Oncology* – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii; ESUR, ang. *European Society of Urogenital Radiology* – Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej; SIOG, ang. *International Society of Geriatric Oncology* – Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej; CUA, ang. *Canadian Urological Association* – Kanadyjskie Stowarzyszenie Urologiczne; CUOG, ang. *Canadian Urologic Oncology Group* – kanadyjska grupa ds. urologii i onkologii; NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; ÖGU, niem. *Österreichische Gesellschaft für Unfallchirurgie* – austriackie stowarzyszenie ds. urologii i andrologii; AHS, ang. *Alberta Health Service* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta; AUA, ang. *American Urological Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne; ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; SOGG, ang. *Spanish Oncology Genitourinary Group* – hiszpańska grupa onkologiczna zajmująca się schorzeniami układu moczowo-płciowego;

<sup>8</sup> PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

---

W terapii chorych na mCRPC podkreśla się konieczność terapii w zespole wielodyscyplinarnym. Wybór leczenia powinien być oparty na podstawie stanu sprawności chorego, jego objawów, współistniejących chorób, lokalizacji oraz zajętych narządów.

Spośród dostępnych terapii, wytyczne wymieniają:

- ⊕ enzalutamid;
- ⊕ octan abirateronu;
- ⊕ sipuleucel-T
- ⊕ chemioterapię;
- ⊕ radioterapię, stosowanie radiofarmaceutyków;
- ⊕ bisfosfoniany, denosumab;
- ⊕ inne terapie (leki antyandrogenowe, prednizon, ketokonazol, estrogeny), w tym także możliwość udziału w badaniu klinicznym i obserwację chorego.

Ponadto, wytyczne ASCO 2017, SIOG 2017, CUA/CUOG 2016, NCCN 2016 oraz SOGG 2015, zalecają także kontynuację terapii ADT, w celu utrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu na stałym poziomie.

Zagraniczne wytyczne w większości zalecają stosowanie ENZ i AA łącznie z prednizonem w leczeniu chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o minimalnym nasileniu. Odnośnie chorych w przerzutami do narządów wewnętrznych, poza wytycznymi SOGG 2015, które nie rekomendują u tych chorych AA i wytycznych NCCN 2016, które wskazują, iż lepszą opcją terapeutyczną stanowi ENZ niż AA. Pozostałe organizacje nie wskazują, iż obecność tego typu przerzutów byłaby przeciwwskazaniem do stosowania AA w tej grupie chorych.

Wśród alternatywnych opcji terapeutycznych dla ENZ wymienia się także sipuleucel-T. Jednakże jego stosowanie w praktyce jest ograniczone ze względu na brak rejestracji w wielu krajach Europy (w tym w Polsce [25]), czy Kanadzie. Lek ten zalecany jest do stosowania u chorych na mCRPC bez objawów lub objawami o niewielkim nasileniu. Ponadto, wytyczne NCCN 2016 podkreślają, że wskazany jest on u chorych bez przerzutów do wątroby.

---

---

Najczęściej wymienianym lekiem stosowanym w ramach chemioterapii jest docetaksel. Wytyczne ASCO 2017 opisują go jako alternatywną metodę leczenia, obok ENZ i AA, w terapii chorych na CRPC z potwierdzonymi radiograficznie przerzutami. Pozostałe wytyczne rekomendują docetaksel u chorych na mCRPC, jako jedną z opcji leczenia z wyboru. Poza docetakselem wytyczne wskazują na możliwość zastosowania mitoksantronu. Wytyczne CUA/CUOG 2016 podkreślają, iż leki te stanowią alternatywne terapie, dla których nie wykazano wpływu na OS, ale zapewniają kontrolę choroby i poprawę jakości życia.

Zastosowanie radioterapii i radiofarmaceutyków ma przede wszystkim na celu zmniejszenie dolegliwości bólowych wywołanych zmianami przerzutowymi w kościach. Stosowane są one w ramach terapii paliatywnej. Najczęściej wymienia się terapię radem-223, jednakże niektóre wytyczne zalecają także użycie napromieniania wiązkami zewnętrznymi lub systemowe podanie radioizotopu, np. strontu 89 (EAU/ESTRO/ESUR/SIOG 2017, NCCN 201, AHS 2015, ESMO 2015, PTOK 2013).

W ramach terapii prewencyjnej powikłań kostnych wytyczne zalecają stosowanie bisfosfonianów (np. kwasu zoledronowego, ZOL), czy denosumabu (DEN). Terapie te powinny być stosowane łącznie z suplementacją wapnia oraz witaminą D. Wytyczne CUA/CUOG 2016, NCCN 2016, AHS 2015, czy SOGG 2015 podkreślają ponadto, iż dawka ZOL powinna być dostosowana do czynności nerek chorego, a chorych należy stale monitorować, aby zapewnić prawidłową pracę tego narządu. Co istotne, u chorych może wystąpić osteonekroza szczęki i hipokalcemia.

Wytyczne ASCO 2017 oraz AUA 2015 wskazują, iż jeśli u chorego nie można wdrożyć lub chory nie toleruje terapii ENZ, AA, radem-223, sipuleucelem-T, czy chemioterapii, można zastosować inne leki antyandrogenowe, prednizon, ketokonazol/hydrokortyzon, które wykazują umiarkowaną korzyść kliniczną w tej populacji, jednak nie ustalono korzyści odnośnie wpływu na przeżycie chorych. Powyższe leki oraz odstawienie antyandrogenów, zastosowanie dietylostilbestrolu lub innych estrogenów zalecają także wytyczne NCCN 2016. Z kolei, wytyczne EAU/ESTRO/ESUR/SIOG 2017 zalecają u chorych z kompresją rdzenia kręgowego natychmiastową terapię kortykosteroidami w dużych dawkach i ocenę stanu chorego pod kątem ewentualnej operacji kręgosłupa, a następnie napromieniania. Ponadto, u chorych zaleca się m.in. farmakoterapię bólu i innych objawów w ramach leczenia

---

---

paliatywnego. Zalecany jest także udział chorego w badaniu klinicznym oraz, gdy chory nie przyjmuje wszelkich terapii, obserwacja.

W polskich wytycznych PTOK 2013 ENZ i AA, czy sipuleucel-T wymienia się jako opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania u chorych na mCRPC. Wytyczne z 2007 r. nie wspominają o tych terapiach, ze względu na wczesną datę publikacji (jeszcze przed dopuszczeniem leków do obrotu).

Spośród leków stosowanych w ramach chemioterapii polskie wytyczne wymieniają przede wszystkim docetaksel (mający na celu wydłużenie przeżycia chorych) i mitoksantron (łagodzący dolegliwości bólowe).

Podobnie jak zagraniczne, polskie wytyczne także wskazują na możliwość zastosowania radioterapii i radioizotopów, czy ZOL i DEN u chorych w ramach terapii paliatywnej u chorych z przerzutami do kości oraz leczenia przeciwbólowego w ramach terapii paliatywnej.

Wytyczne PTOK 2013 wskazują także na możliwość odroczenia terapii radykalnej, a wdrożenie obserwacji u chorych bezobjawowych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis wytycznych i sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

---

**Tabela 4.**  
**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na mCRPC oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
ASCO 2017	Zalecenia ogólne	Terapia paliatywna powinna być zaoferowana wszystkim chorym na mCRPC nieleczonych uprzednio chemioterapeutycznie, szczególnie u tych, u których widoczne są objawy choroby lub występuje pogorszona jakość życia.	n/d
EAU/ESTRO/ESUR /SIOG 2017		<p>Nie opracowano ostatecznej strategii dotyczącej wyboru I linii leczenia (lek/grupy leków, które powinno się zastosować jako pierwsze) (4).</p> <p>Nie można sformułować jednoznacznego zalecenia dotyczącego najbardziej skutecznego leku stosowanego w terapii II linii (tj. terapii hormonalnej, chemioterapii lub radu-223), ponieważ nie istnieją wyraźne czynniki predykcyjne (3).</p> <p>Przed postawieniem diagnozy należy upewnić się, że stężenie testosteronu wynosi &lt;50 ng/ml (A, 4).</p> <p>Chorych należy leczyć w zespole wielodyscyplinarnym (A, 3).</p> <p>U chorych na mCRPC należy stosować terapię lekami wydłużającymi przeżycie. Wybór pierwszej linii leczenia powinien być oparty na podstawie stanu sprawności chorego, jego objawów, współistniejących chorób, lokalizacji oraz zajętych narządów (A, 1b).</p>	
SIOG 2017		<p>Optymalna sekwencjonowanie terapii jest przedmiotem badań. Po niepowodzeniu nowego środka endokrynnego, środki o innym mechanizmie działania, w tym taksany lub rad-223 powinny być preferowaną opcją ze względu na oporność krzyżową między terapiami skierowanymi na receptor androgenowy.</p> <p>U chorych na mCRPC w podeszłym wieku należy uważnie oceniać interakcje międzylekowe.</p> <p>Wszyscy chorzy i ich rodziny powinni mieć zapewnioną opiekę wielodyscyplinarnego zespołu (urologa, onkologów, geriatry, pielęgniarek i specjalistów w zakresie medycyny paliatywnej).</p>	
CUA/CUOG 2016		<p>Chorzy z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego powinni otrzymać opiekę wielodyscyplinarnego zespołu, aby maksymalnie wydłużyć przeżycie oraz utrzymać najwyższą jakość życia.</p> <p>Obecnie tylko chorzy na CRPC z widocznymi makroskopowo przerzutami powinni być rozważani jako kandydaci do terapii systemowej (nowymi lekami hormonalnymi, chemioterapią) poza badaniem klinicznym.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
NCCN 2016		U wszystkich chorych na mCRPC zaleca się stosowanie BSC (2A).	
AHS 2015		Korzyści z leczenia mają charakter przede wszystkim paliatywny i związany z jakością życia, niektóre terapie systemowe wydłużają jednak czas przeżycia w niewielkim stopniu.	
SOGG 2015		Chorzy powinni być ściśle monitorowani. W przypadku progresji radiologicznej lub klinicznej, u chorego należy przerwać leczenie i zaoferować inną metodę terapii (A, Ib).	
ASCO 2017	Kontynuacja terapii obniżającej stężenie testosteronu	U chorych na CRPC, u których choroba rozwinęła się pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu, zaleca się stale utrzymywać kastracyjne stężenie testosteronu.	<b>Goserelina (Reseligo® , Zoladex®), Leuprorelina (Eligard® , Leuprostin® , Lucrin Depot®), Tryptorelina (Decapeptyl Depot® , Diphereline SR®):</b> leki finansowane ze środków publicznych w Polsce m.in. w ramach wskazania: Nowotwory złośliwe – Rak prostaty; <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.
SIOG 2017		Chorzy na mCRPC powinni kontynuować terapię obniżającą poziom androgenów. Należy jednak podkreślić, że brak jest danych potwierdzających słuszność tego podejścia w przypadku chorych w podeszłym wieku. Leczenie to powinno stanowić terapię dodatkową do zastosowanego leczenia.	
CUA/CUOG 2016		Chorzy na CRPC powinni kontynuować terapię obniżającą poziom androgenów przez pozostałą część życia (C, 3).	
NCCN 2016		U wszystkich chorych na mCRPC zaleca się utrzymanie kastracyjnego stężenia testosteronu (<50 ng/dl) (2A).	
SOGG 2015		Chorzy na CRPC powinni kontynuować terapię LHRH (ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący), utrzymującymi niskie stężenie testosteronu we krwi (C, III).	
PTOK 2013		Chorzy na mCRPC mogą odnieść korzyść z zastosowania ENZ.	
Zespół ekspertów 2007		Na dzień wydania wytycznych ENZ nie był dostępną w Polsce opcją terapeutyczną chorych na mCRPC.	
APCCC 2017	Enzalutamid	ENZ zalecany jest do stosowania w I linii leczenia u chorych na mCRPC bez objawów stosujących uprzednio jedynie ADT (Konsensus 86%). Terapia ENZ zalecana jest przez 24% ankietowanych. ENZ szczególnie zalecany jest do stosowania u chorych ze współtowarzyszącą cukrzycą (Konsensus 84%).	<b>Enzalutamid (Xtandi™):</b> lek finansowany ze środków publicznych w Polsce, w ramach Programu lekowego: Leczenie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61) – Program ten dotyczy chorych po chemioterapii; <u>Poziom odpłatności:</u>
ASCO 2017		Terapię ENZ zaleca się jako leczenie II linii po niepowodzeniu I linii terapii hormonalnej u chorych	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
		niestosujących uprzednio chemioterapii i występują u nich przerzuty potwierdzone radiograficznie (M1a/M1s CRPC). ENZ istotnie poprawia rPFS (ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego) oraz OS (ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego) (silna; wysoki).	bezpłatny.
EAU/ESTRO/ESUR/SIOG 2017		U chorych na mCRPC, ENZ stanowi jedną z opcji leczenia z wyboru (A, 1b).	
SIOG 2017		U chorych na mCRPC w podeszłym wieku, ENZ stanowi odpowiednią opcję leczenia z wyboru w I linii, oprócz AA.	
CUA/CUOG 2016		ENZ w dawce 160 mg/dzień jest zalecany jako terapia I linii u chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu (definiowanymi jako ból, który ustępuje po zastosowaniu acetaminofenu lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych) (A, 1) ENZ zalecany jest także jako terapia I linii u chorych na mCRPC z objawami, którzy nie mogą otrzymać terapii docetakselem lub jej odmówili (Opinia eksperta).	
NCCN 2016		ENZ zalecany jest jako terapia I linii u chorych na mCRPC bez przerzutów do narządów wewnętrznych, bezobjawowych, niepoddanych uprzednio chemioterapii (1). ENZ zalecany jest także jako metoda terapii chorych na mCRPC z przerzutami do narządów wewnętrznych (1).	
ÖGU 2016		ENZ zalecany jest u chorych na mCRPC bezobjawowych lub z objawami o łagodnym nasileniu ze stanem sprawności w skali ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych) równym 0-1.	
AHS 2015		ENZ jest zalecany do stosowania u chorych na mCRPC niestosujących uprzednio chemioterapii jako I linia leczenia.	
AUA 2015		ENZ zalecany jest jako opcja terapeutyczna dla chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami, z dobrym stanem sprawności, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii (Standard, A). ENZ zalecany jest także jako opcja terapeutyczna dla chorych na mCRPC z objawami, ze złym stanem sprawności, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii (Opcja leczenia, C).	
ESMO 2015		ENZ jest rekomendowany w leczeniu chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu, którzy nie byli uprzednio poddani chemioterapii (A, I).	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
SOGG 2015		ENZ jest zalecany w terapii chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, w tym u wybranych chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych, nieleczonych uprzednio chemioterapią (A, Ib).	
PTOK 2013	Octan abirateronu	Chorzy na mCRPC mogą odnieść korzyść z zastosowania AA.	<p><b>Octan abirateronu (Zytiga®):</b> lek finansowany ze środków publicznych w Polsce, w ramach Programu lekowego: Leczenie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61) – Program dotyczy chorych przed i po chemioterapii;</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny.</p>
Zespół ekspertów 2007		Na dzień wydania wytycznych AA nie był dostępną w Polsce opcją terapeutyczną chorych na mCRPC.	
APCCC 2017		<p>AA zalecany jest do stosowania w I linii leczenia u chorych na mCRPC bez objawów, stosujących uprzednio jedynie ADT (Konsensus 86%).</p> <p>Terapia AA zalecana jest przez 35% ankietowanych.</p> <p>AA preferowany jest szczególnie w przypadku chorych ze stwierdzonymi w historii upadkami (Konsensus 94%), u których występuje istotne zmęczenie (Konsensus 88%), czy znaczące zaburzenia funkcji poznawczych (Konsensus 84%).</p> <p>AA powinien być podawany w skojarzeniu z prednizonem w dawce 10 mg/dzień (67%) lub 5 mg/dzień (27%) lub deksamatazonem (6%).</p> <p>U chorych na mCRPC bezobjawowych i z rosnącym stężeniem PSA podczas terapii AA z prednizonem 37% ankietowanych głosowało za zmianą sterydu na deksametazon u większości chorych.</p>	
ASCO 2017		Terapię AA z prednizonem zaleca się jako leczenie II linii po niepowodzeniu I linii terapii hormonalnej u chorych niestosujących uprzednio chemioterapii i występują u nich przerzuty potwierdzone radiograficznie (M1a/M1s CRPC). AA istotnie poprawia rPFS oraz OS (silna, wysoki).	
EAU/ESTRO/ESUR/SIOG 2017		U chorych na mCRPC, AA stanowi jedną z opcji leczenia z wyboru (A, 1b).	
SIOG 2017		U chorych na mCRPC w podeszłym wieku, AA stanowi odpowiednią opcję leczenia z wyboru w I linii, oprócz ENZ.	
CUA/CUOG 2016		<p>U chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu (definiowanymi jako ból, który ustępuje po zastosowaniu acetonofenu lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych) zaleca się stosowanie AA w dawce 1000 mg/dzień razem z prednizonem w dawce 5 mg, dwa razy dziennie jako terapię I linii (A, 1).</p> <p>AA zalecany jest także jako terapia I linii u chorych na mCRPC z objawami, którzy nie mogą otrzymać terapii docetakselem lub jej odmówili (Opinia eksperta).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
NCCN 2016	AA	AA zalecany jest jako terapia I linii u chorych na mCRPC bez przerzutów do narządów wewnętrznych, bezobjawowych, niepoddanych uprzednio chemioterapii (1). AA powinien być podawany w skojarzeniu z prednizonem w dawce 5 mg, dwa razy na dzień. AA nie należy przyjmować z posiłkiem, celem zniesienia/uniknięcia nadmiaru mineralokortykoidów, który może wynikać z leczenia (2A). Stosowanie AA jest także dopuszczalne u chorych na mCRPC z przerzutami do narządów wewnętrznych i z objawami choroby, jedynie w przypadku, gdy u chorego nie można podjąć chemioterapii docetakselem lub chory ją odrzucił (2A).	
ÖGU 2016		AA zalecany jest u chorych na mCRPC bezobjawowych lub z objawami o łagodnym nasileniu ze stanem sprawności w skali ECOG równym 0-1.	
AHS 2015		AA (1g/dzień) jest zalecany do stosowania z prednizonem (5 mg, 2 razy dziennie) u chorych na mCRPC niestosujących uprzednio chemioterapii jako I linii leczenia.	
AUA 2015		AA z prednizonem zalecany jest jako opcja terapeutyczna dla chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami, z dobrym stanem sprawności, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii (Standard, A). AA z prednizonem zalecany jest także jako opcja terapeutyczna dla chorych na mCRPC z objawami, ze złym stanem sprawności, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii (Opcja leczenia, C).	
ESMO 2015		AA jest rekomendowany w leczeniu chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu, którzy nie byli uprzednio poddani chemioterapii (A, I).	
SOGG 2015		AA jest zalecany w terapii chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, bez przerzutów wewnętrznych, nieleczonych uprzednio chemioterapią (A, Ib).	
PTOK 2013		Sipuleucel-T	
ASCO 2017	Sipuleucel-T stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na CRPC z potwierdzonymi radiograficznie przerzutami (M1a/M1s CRPC) jako alternatywna metoda leczenia wobec ENZ oraz AA.		
EAU/ESTRO/ESUR/SIOG 2017	U chorych na mCRPC, sipuleucel-T stanowi jedną z opcji leczenia z wyboru (A, 1b).		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
NCCN 2016		Sipuleucel-T jest zalecany w terapii chorych na mCRPC bez objawów lub objawami o niewielkim nasileniu, u chorych bez przerzutów do wątroby, z oczekiwaną długością życia powyżej 6 mies. i stanem sprawności w skali ECOG równym 0-1 (1).	
ÖGU 2016		Sipuleucel-T zalecany jest jako alternatywna opcja terapeutyczna u chorych na mCRPC bezobjawowych lub z objawami o łagodnym nasileniu ze stanem sprawności w skali ECOG równym 0-1. Nie jest on dostępny w Europie.	
AHS 2015		Sipuleucel-T nie został zatwierdzony do stosowania w Kanadzie na dzień wydania wytycznych.	
AUA 2015		Sipuleucel-T zalecany jest jako opcja terapeutyczna dla chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu, z dobrym stanem sprawności, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii (Standard, B). Sipuleucel-T nie jest zalecany jako opcja terapeutyczna dla chorych na mCRPC z objawami, z dobrym lub złym stanem sprawności, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii (Rekomendacja, C).	
ESMO 2015		Sipuleucel-T stanowi opcję terapeutyczną dla chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu, którzy nie byli uprzednio poddani chemioterapii (B, II).	
SOGG 2015		Jeśli sipuleucel-T zostanie dopuszczony do obrotu na terenie Europy, zalecany jest do stosowania u chorych na mCRPC bezobjawowych, przed chemioterapią przy użyciu docetakselu (A, Ib).	
PTOK 2013	Chemioterapia	U chorych na mCRPC zaleca się chemioterapię, przy czym dostępne są trzy leki o udowodnionej skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ docetaksel (co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. (łac. <i>intravenosus</i> – dożylnie) łącznie z prednizonem w dawce 2 razy 5 mg p.o. (łac. <i>per os</i> – doustnie));</li> <li>⊕ mitoksantron (podawany w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 3 tygodnie w połączeniu z prednizonem w dawce 2 razy 5 mg p.o.);</li> <li>⊕ kabazytaksel (w II linii leczenia u chorych wcześniej otrzymujących docetaksel).</li> </ul> Cele paliatywnej chemioterapii obejmują wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel).	<b>Docetaksel (Docetaxel Accord®):</b> lek finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (Załącznik C.19) w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego;
Zespół Ekspertów 2007		Chemioterapię stosuje się u chorych na raka prostaty w okresie hormonooporności w ramach terapii paliatywnej. Można ją rozważyć w przypadku braku efektu paliatywnego innych metod u chorych w dobrym stopniu sprawności i bez istotnych obciążeń w zakresie układu krążenia, nerek i wątroby oraz układu krwiotwórczego. Standardowym schematem chemioterapii pozostaje mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem.	<u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatnie. <b>Mitoksantron:</b> lek niefinansowany we wnioskowanym

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
		<p>Stosowanie docetakselu powinno być ograniczone do chorych bez obciążeń ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz bez czynników ryzyka wystąpienia neurotoksyczności.</p> <p>Zalecanym schematem jest stosowanie docetakselu w monoterapii (dawka 75 mg/m<sup>2</sup> powtarzana w odstępach 21-dniowych) z monitorowaniem odpowiedzi (w tym serologicznej) oraz tolerancji.</p> <p>Stosowanie docetakselu powinno być ograniczone do specjalistycznych ośrodków.</p> <p>Dodanie estramustyny do docetakselu zwiększa ryzyko poważnych działań niepożądanych bez istotnego wpływu na skuteczność leczenia, co uzasadnia rezygnację z jej stosowania.</p>	<p>wskazaniu;</p> <p><b>Kabazytaksel:</b></p> <p>lek niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
APCCC 2017		<p>U chorych z mCRPC zalecana jest terapia docetakselem w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> (schemat 3-tygodniowy; konsensus 86%; schemat 2-tygodniowy po 50 mg/m<sup>2</sup> – 10%; schemat tygodniowy – 4%).</p> <p>Terapia kabazytakselem powinna rozpocząć się od dawki 20 mg/m<sup>2</sup> (79%) u większości chorych, 59% ankietowanych stosowało tę dawkę, redukując je w kolejnych cyklach, jeśli było to konieczne, 20% ankietowanych głosowało za rozpoczęciem terapii tą dawką, a następnie zwiększeniem jej do 25 mg/m<sup>2</sup> w przypadku braku istotnych działań niepożądanych. 17% ankietowanych głosowało za rozpoczęciem leczenia dawką 25 mg/m<sup>2</sup> u większości chorych. W podgrupie ankietowanych, którzy głosowali za zastosowaniem kabazytakselu w dawce 25 mg/m<sup>2</sup>, 57% ankietowanych głosowało za zastosowaniem profilaktycznych czynników wzrostu leukocytów od początku terapii u większości chorych, 26% głosowało za zastosowaniem ich u wybranych chorych, 8% głosowało za zastosowaniem tych czynników tylko w przypadku wystąpienia toksyczności w stosunku do szpiku po rozpoczęciu terapii, a 9% w ogóle ich nie stosuje. W podgrupie ankietowanych, którzy głosowali na zastosowanie kabazytakselu w dawce 20 mg/m<sup>2</sup>, 30% głosowało na profilaktyczne zastosowanie czynników wzrostu białych krwinek od początku leczenia u większości chorych, 32% u wybranych chorych, 27% tylko po wystąpieniu działania toksycznego w stosunku do szpiku i 11% nie głosowało za zastosowaniem czynników wzrostu.</p>	
ASCO 2017		<p>Chemioterapia z zastosowaniem docetakselu z prednizonem stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na CRPC z potwierdzonymi radiograficznie przerzutami (M1a/M1s CRPC) jako alternatywna metoda leczenia wobec ENZ oraz AA.</p>	
EAU/ESTRO/ESUR/SIOG 2017		<p>U chorych na mCRPC, docetaksel stanowi jedną z opcji leczenia z wyboru (A, 1b).</p> <p>U chorych będących kandydatami do chemioterapii cytotoksycznej zalecane jest leczenie docetakselem w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg. (1a, A).</p>	
SIOG 2017		<p>U chorych na mCRPC w podeszłym wieku docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg. jest odpowiednią formą terapii dla chorych sprawnych i osłabionych, natomiast dawkowanie co 2 tyg.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
CUA/CUOG 2016		<p>powinno być rozpatrzone u chorych niepełnosprawnych lub z poważnymi chorobami współwystępującymi.</p> <p>Alternatywne terapie, dla których nie wykazano wpływu na OS, ale zapewniają kontrolę choroby i poprawę jakości życia, obejmują terapię docetaksalem lub mitoksantronem z prednizonem (B., 2). Terapia docetaksalem w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg. z 5 mg prednizonu 2 razy dziennie zalecana jest u chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami (definiowanymi jako ból, który ustępuje po zastosowaniu acetaminofenu lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych) (A, 1). Czas rozpoczęcia leczenia docetaksalem u chorych na mCRPC bezobjawowych powinien być uzgodniony z chorym w oparciu o stan kliniczny i preferencje chorego (C, 3). Nie zaleca się stosowania estramustyny w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia istotnej klinicznie toksyczności. Brak dowodów na wydłużenie czasu przeżycia oraz łagodzenie objawów (C, 2). U chorych, którzy nie odpowiedzieli na ADT w I linii lub u których występuje kliniczna lub radiologiczna progresja choroby bez istotnych wzrostów stężenia PSA, może wystąpić różnicowanie neuroendokrynne. Aby zidentyfikować tych chorych należy rozważyć biopsję objętych zmian. Chorzy ci powinni być leczeni za pomocą skojarzonej chemioterapii, tj. cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd (C, 3).</p>	
NCCN 2016		<p>Docetaksel w skojarzeniu z prednizonem zalecany jest w terapii chorych na mCRPC, u których występują objawy i/lub przerzuty do narządów wewnętrznych (1). Docetaksel nie jest zazwyczaj stosowany u chorych bezobjawowych, ale taką chemioterapię można rozważyć, gdy chory wykazuje szybką progresję choroby lub występują przerzuty do narządów wewnętrznych, mimo braku objawów (2A). U chorych, którzy nie tolerują docetakselu, alternatywną chemioterapią jest mitoksantron (2A).</p>	
ÖGU 2016		<p>Docetaksel zalecany jest u chorych na mCRPC bezobjawowych lub z objawami o łagodnym nasileniu ze stanem sprawności w skali ECOG równym 0-1.</p>	
AHS 2015		<p>U chorych na mCRPC zaleca się stosowanie docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 3 tyg.) z prednizonem (5 mg, 2 razy dziennie) jako I linii leczenia. Chemioterapia nie jest jednak zalecana u chorych bez objawów choroby przerzutowej w badaniach obrazowych lub chorych, u których jedynym objawem oporności hormonalnej jest wzrost stężenia PSA.</p>	
AUA 2015		<p>Docetaksel zalecany jest jako opcja terapeutyczna dla chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami, z dobrym stanem sprawności, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
		(Standard, B). Docetaksel lub mitoksantron zalecane są jako opcja terapeutyczna dla pewnych grup chorych na mCRPC z objawami, ze złym stanem sprawności, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii, szczególnie gdy zły stan sprawności jest bezpośrednio związany z nowotworem (Opinia eksperta). U chorych na mCRPC z objawami i dobrym stanem sprawności, nieleczonych wcześniej chemioterapeutycznie nie zaleca się stosowania estramustyny (Rekomendacja, C). U chorych na mCRPC z objawami, z dobrym stanem sprawności którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii (nie kwalifikują się do niej lub ją odrzucają) można zastosować mitoksantron (Opcja leczenia, B).	
ESMO 2015		Docetaksel jest rekomendowany w leczeniu chorych na mCRPC (A, I).	
SOGG 2015		Leczenie docetakselem zaleca się jako opcję terapeutyczną chorym na mCRPC bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu i złymi czynnikami prognostycznymi (np. przerzutami do narządów wewnętrznych) (A, Ia). Terapia docetakselem w skojarzeniu z prednizonem rekomendowana jest także u chorych na mCRPC z objawami lub przerzutami do narządów wewnętrznych (A, Ia). Chorym nieodpowiadającym na leczenie z szybką progresją oceniana na podstawie stężenia PSA należy zaproponować zaprzestanie obecnej terapii i rozpoczęcie chemioterapii (C, III).	
PTOK 2013	Radioterapia, radiofarmaceutyki	Paliatywną radioterapię u chorych na CRPC stosuje się najczęściej w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych wywołanych zmianami przerzutowymi w kościach. W zależności od lokalizacji, wielkości i liczby przerzutów oraz ryzyka złamania kompresyjnego, stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi lub systemowe podanie radioizotopu (stront 89). Leczenia strontem nie powinno się stosować przed planowaną paliatywną chemioterapią. Brachyterapię systemową można wykorzystać w przypadku ognisk osteosklerotycznych – samodzielnie lub w połączeniu z napromienianiem od zewnątrz. U chorych z objawowymi przerzutami ograniczonymi tylko do kości w przebiegu raka opornego na kastrację izotop radu-223 wpływa na wydłużenie OS oraz opóźnienie wystąpienia tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych w porównaniu z placebo (PLC).	<b>Rad-223 (Xofigo®):</b> lek finansowany ze środków publicznych w Polsce, w ramach Programu lekowego: Leczenie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61) – dot. chorych leczonych Radem-223 po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu lub w przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do
Zespół ekspertów 2007		Radioterapię i radioizotopy stosuje się u chorych na raka prostaty w okresie hormonooporności w ramach terapii paliatywnej.	
APCC 2017		Chorzy z przerzutami do kości, którzy są leczeni AA lub ENZ w I linii mogą być równocześnie	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
		<p>leczeni radem-223, w przypadku większości chorych (18%), ostrożnie wyselekcjonowanych chorych (38%). Przeciwno skojarzeniu opowiedziało się 42% ankietowanych.</p> <p>Chorzy z przerzutami do kości i tkanek miękkich, którzy są już leczeni AA lub ENZ, u których progresja występuje jedynie w obrębie kości mogą być dodatkowo leczeni radem-223, w przypadku większości chorych (43%), ostrożnie wyselekcjonowanych chorych (39%). Przeciwno skojarzeniu opowiedziało się 18% ankietowanych.</p> <p>W przypadku chorych z przerzutami poza kości, leczonych radem-223, 52% ankietowanych głosowało za zakończeniem leczenia radem-223 i włączeniem AA lub ENZ (jeśli wcześniej nie otrzymali żadnego leku) u większości chorych, 20% w przypadku wybranych chorych, a 26% głosowało przeciwko takiemu podejściu.</p>	<p>zastosowania docetakselu; <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny.</p>
ASCO 2017		Rad-223 stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na CRPC z potwierdzonymi radiograficznie przerzutami (M1a/M1s CRPC) jako alternatywna metoda leczenia wobec ENZ oraz AA.	
SIOG 2017		<p>U chorych na mCRPC w podeszłym wieku należy wcześniej wdrożyć opiekę paliatywną.</p> <p>U chorych zaleca się m.in. radioterapię oraz radiofarmaceutyki w ramach leczenia paliatywnego.</p>	
EAU/ESTRO/ESUR/SIOG 2017		<p>U chorych na mCRPC, rad-223 stanowi jedną z opcji leczenia z wyboru (A, 1b).</p> <p>Zaleca się wczesną terapię bolesnych przerzutów do kości za pomocą terapii paliatywnych, tj. radioterapia z użyciem zewnętrznej wiązki światła i odpowiednie stosowanie leków przeciwbólowych (B, 1a).</p> <p>U chorych z kompresją rdzenia kręgowego należy rozpocząć natychmiastową terapię kortykosteroidami w dużych dawkach i ocenić stan chorego pod kątem ewentualnej operacji kręgosłupa, a następnie napromieniania. Należy zastosować radioterapię, jeśli operacja nie jest odpowiednią opcją (A, 1b).</p>	
CUA/CUOG 2016		<p>Rad-223 stosowany co 4 tyg. przez 6 cykli jest zalecany jako metoda terapii chorych na mCRPC z bólem spowodowanym przerzutami do kości, bez przerzutów do narządów wewnętrznych (A, 1).</p> <p>Chorzy z przerzutami do kości powinni stosować radioterapię paliatywną, przerzuty do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego są zwykle wrażliwe na promieniowanie, a u większości chorych występuje częściowe lub całkowite zmniejszenie nasilenia bólu po radioterapii miejscowej (2, B).</p> <p>Zalecana jest również radioterapia stereokratyczna – jest bardziej dokładna i może być bardziej precyzyjna od radioterapii paliatywnej (3, C).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
NCCN 2016		<p>Rad-223 jest zalecaną opcją leczenia chorych na mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez przerzutów wewnętrznych (1).</p> <p>Może być zastosowany z DEN lub ZOL (2A).</p> <p>Rad-223 w leczeniu skojarzonym z chemioterapią poza badaniem klinicznym, może sprzyjać mielosupresji (2A).</p> <p>Terapia systemowa z zastosowaniem strontu 89 lub samaru 153 stosowana okazjonalnie, może przynieść korzyści chorym z rozległymi przerzutami, bolesnymi powikłaniami kostnymi, którzy nie odpowiadają na chemioterapię paliatywną lub ogólnoustrojowe leczenie przeciwbólowe i którzy nie są kandydatami do systemowego napromieniania wiązką zewnętrzną. Terapia ta jednak niesie ze sobą ryzyko mielosupresji (2A).</p>	
ÖGU 2016		<p>U chorych na mCRPC bezobjawowych lub z objawami o łagodnym nasileniu ze stanem sprawności w skali ECOG równym 0-1, w przypadku przerzutów do kości zaleca się zastosowanie radu-223.</p>	
AHS 2015		<p>U chorych na mCRPC z objawami lub bez objawów zaleca się stosowanie radioterapii paliatywnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ napromienianie wiązką zewnętrzną miejsc zajętych objawami;</li> <li>⊕ stront-89 – nie jest zalecany w rutynowym leczeniu, jedynie w szczególnych przypadkach, m.in. w przypadku licznych bolesnych przerzutów do kości po obu stronach przepony lub przeciwwskazań do napromieniania wiązką zewnętrzną stosowanej jako terapii paliatywnej, nie występowania u chorego ucisku rdzenia kręgowego, u chorych nieplanujących systemowej chemioterapii oraz u chorych z prawidłową rezerwą szpiku kostnego.</li> </ul>	
AUA 2015		<p>Terapia radem-223 zalecana jest u chorych na mCRPC z objawami, z dobrym stanem sprawności, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii, z przerzutami do kości, bez przerzutów do narządów wewnętrznych (Standard, B).</p> <p>Rad-223 zalecany jest także u wybranych chorych na mCRPC z objawami, ze złym stanem sprawności, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii, z przerzutami do kości, bez przerzutów do narządów wewnętrznych, w szczególności, jeśli zły stan sprawności związany jest bezpośrednio z przerzutami do kości (Opinia eksperta).</p> <p>Chorzy na mCRPC z objawami, z dobrym stanem sprawności, którzy nie kwalifikują się bądź odrzucają chemioterapię, a także chorzy CRPC z objawami, ze złym stanem sprawności, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii i którzy nie kwalifikują się, bądź odrzucają terapię ENZ oraz AA z prednizonem mogą być leczeni radionuklidami (Opcja leczenia C).</p>	
ESMO 2015		<p>Rad-223 jest zalecany w terapii chorych na mCRPC z objawami i przerzutami w obrębie kości, bez</p>	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
		przerzutów do narządów wewnętrznych (A, I). Chorzy z bolesnymi przerzutami do kości powinni być leczeni radioterapią przy użyciu pojedynczej dawki napromieniania wiązką zewnętrzną w ramach leczenia paliatywnego (A, I).	
SOGG 2015		Rad-223 zalecany jest jako terapia chorych z objawowymi przerzutami do kości, niekwalifikujących się do chemioterapii, bez przerzutów do narządów wewnętrznych (A, Ib).	
PTOK 2013	Bisfosfoniary, DEN	U chorych z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA zaleca się stosowanie ZOL w celu opóźnienia niepożądanych zdarzeń kostnych (złamania patologiczne i złamania kręgow). Leku nie można stosować u chorych z niewydolnością nerek. Zaleca się również stosowane DEN, przy czym należy podkreślić, że u chorych częściej występuje hipokalcemia. Stosowanie kłodronianu lub pamidronianu u chorych na raka gruczołu krokowego w celu innym niż leczenie hiperkalcemii jest nieuzasadnione ze względu na brak działania zmniejszającego ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych.	<b>Kwas zoledronowy (m.in. Zoledronic acid Accord®, Desinobon®, Fayton®):</b> lek finansowany ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym, zgodnie z ChPL Zoledronic acid Accord® [9] : w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości); <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt. Lek finansowany jest także w ramach katalogu chemioterapii (Załącznik C.68) we wszystkich
Zespół Ekspertów 2007		Bisfosfoniary stosuje się u chorych na raka prostaty w okresie hormonooporności w ramach terapii paliatywnej.	
EAU/ESTRO/ESUR/SIOG 2017		Chorym na mCRPC z przerzutami należy zaproponować leczenie prewencyjne, aby zapobiec zaistnieniu powikłań kostnych (B, 1a). W przypadku przepisania DEN lub bisfosfonianów, zaleca się wprowadzenie suplementacji wapnia oraz witaminą D (A, 1b).	
SIOG 2017		U chorych na mCRPC w podeszłym wieku należy wcześniej wdrożyć opiekę paliatywną. U chorych zaleca się m.in. terapię skierowaną na kości w ramach leczenia paliatywnego.	
CUA/CUOG 2016		ZOL (4 mg i.v.) lub DEN (120 mg s.c. (łac. <i>sub cutis</i> – podskórnie)) co 4 tyg. w połączeniu z suplementacją witaminą D oraz wapniem, aby zapobiec powikłaniom kostnym (m.in. patologiczne złamania, ucisk rdzenia kręgowego, naświetlanie lub zabieg chirurgiczny w obrębie kości) zalecane są w terapii chorych na CRPC z przerzutami do kości (A, 1). Leki te nie należy stosować dłużej niż przez 2 lata. Terapii ZOL nie powinni być poddani chorzy z klirensiem kreatyniny <30 ml/min.	
NCCN 2016		DEN (120 mg co 4 tyg.) lub ZOL (co 3-4 tyg.) jest zalecany do zastosowania u chorych na mCRPC w przypadku przerzutów zlokalizowanych w kościach w celu prewencji przed powikłaniami kostnymi	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
		(1). U chorych stosujących te terapie zaleca się suplementowanie wapnia oraz witaminy D (w celu prewencji przed hipokalcemią). W przypadku stosowania ZOL, dawkę należy modyfikować na podstawie klirensu kreatyniny u chorego. DEN można podawać choremu z zaburzeniami funkcji nerek czy hemodializowanych (2A).	zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatnie.
ÖGU 2016		U chorych na mCRPC bezobjawowych lub z objawami o łagodnym nasileniu ze stanem sprawności w skali ECOG równym 0-1, w przypadku przerzutów do kości zaleca się zastosowanie ZOL lub DEN.	<b>Denosumab (Prolia®):</b> lek niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu.
AHS 2015		Chorzy na mCRPC z przerzutami do kości mogą być leczeni ZOL (4 mg i.v. co 4 tyg.) lub DEN (120 mg s.c. co 4 tyg.). Dawka ZOL powinna być dostosowana do czynności nerek chorego, a ponadto chorych należy stale monitorować, aby zapewnić ich prawidłową pracę. Ponadto u chorych może wystąpić osteonekroza szczęki i hipokalcemia.	
AUA 2015		Chorzy na mCRPC z przerzutami do kości mogą być leczeni ZOL lub DEN w celu zapobiegania powikłaniom kostnym (Opcja leczenia, C). W ramach leczenia prewencyjnego u chorych zaleca się stosowanie leczenia zapobiegającego złamaniom oraz powikłaniom kostnym (np. dodatek wapnia i witaminy D) (Rekomendacja, C).	
ESMO 2015		Chorzy z przerzutami do kości, u których występuje wysokie ryzyko powikłań kostnych powinni być leczeni ZOL lub DEN (B, I).	
SOGG 2015		U chorych z przerzutami do kości zaleca się leczenie przy użyciu DEN (120 mg s.c. co 4 tygodnie) lub ZOL (4 mg i.v. co 3-4 tyg.) w celu zapobiegania powikłań kostnych, przy czym wykazano wyższość DEN (A, Ib). Brak danych dotyczących skuteczności tych leków dla okresu ponad 2 lat, po których mogą pojawić się działania niepożądane. Terapia celowana na kości jako prewencja przed powikłaniami kostnymi powinna być zastosowana jedynie w przypadku chorych na CRPC (A, Ib). Przed rozpoczęciem terapii należy wykonać badania zębów i szczęki przez specjalistę, w celu zredukowania ryzyka wystąpienia osteonekrozy (3, C).	
PTOK 2013	Inne terapie	W celu uniknięcia wdrażania potencjalnie niepotrzebnego i wiążącego się powikłaniami leczenia u chorych bezobjawowych można zastosować aktywną obserwację, a rozpoczęcie ewentualnej	<b>Octan cyproteronu</b>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
Zespół Ekspertów 2007		terapii radykalnej odroczyć. Leczenie przeciwbólowe, czy kortykosteroidy stosuje się u chorych na raka prostaty w okresie hormonooporności w ramach terapii paliatywnej.	<p><b>(Androcur®):</b> lek finansowany ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym, zgodnie z ChPL Androcur® [5], w leczeniu antyandrogenowym w przypadkach nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego); <u>Poziom odpłatności:</u> 30%.</p> <p><b>Flutamid (Apo-Flutam®, Flutamid Egis®):</b> lek finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu nowotwory złośliwe; <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatnie do limitu.</p> <p><b>Bicalutamid (Bicalutamide Accord®, Binabic®):</b> lek finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (Załącznik C.2) w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego; <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatnie.</p>
ASCO 2017		Jeśli u chorego nie można zastosować lub chory nie toleruje terapii ENZ, AA, radem-223, sipuleucelem-T, czy chemioterapii, można zastosować inne leki antyandrogenowe, prednizon, ketokonazol/hydrokortyzon, które wykazują umiarkowaną korzyść kliniczną w tej populacji, jednak nie ustalono korzyści odnośnie przeżycia. Alternatywne opcje leczenia uwzględniają udział chorego w badaniu klinicznym i obserwację. Brak dowodów zapewniających o optymalnej kolejności stosowania w II linii leczenia hormonalnego w populacji chorych z mCRPC.	
EAU/ESTRO/ESUR/SIOG 2017		U chorych z kompresją rdzenia kręgowego należy rozpocząć natychmiastową terapię kortykosteroidami w dużych dawkach i ocenić stan chorego pod kątem ewentualnej operacji kręgosłupa, a następnie napromieniania (A, 1b).	
SIOG 2017		U chorych na mCRPC w podeszłym wieku należy wcześniej wdrożyć opiekę paliatywną. U chorych zaleca się m.in. operację, czy farmakoterapię bólu i innych objawów w ramach leczenia paliatywnego.	
CUA/CUOG 2016		Terapia kortykosteroidami z niskimi dawkami prednizonu lub deksametazonem może przyczynić się do poprawy stężenia PSA i stanowić terapię paliatywną u chorych bez lub z objawami. Steroidy mogą także wywierać przeciwnowotworowy efekt na raka gruczołu krokowego (C, 3). Chorych należy zachęcać do udziału w badaniu klinicznym.	
NCCN 2016		Opcjami terapeutycznymi dla chorych na mCRPC bez przerzutów do narządów wewnętrznych mogą być: zastępcza terapia hormonalna, (tj. antyandrogeny, odstawienie antyandrogenów, ketokonazol z/bez hydrokortyzonu, kortykosteroidy, dietylostilbestrol lub inne estrogeny) (2A). Udział w badaniu klinicznym lub zastosowanie wtórnej terapii hormonalnej jest zalecane jako opcja terapeutyczna dla chorych na mCRPC z przerzutami do narządów wewnętrznych (2A).	
ÖGU 2016		U chorych na mCRPC bezobjawowych lub z objawami o łagodnym nasileniu ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, w przypadku gdy chory nie przyjmuje wszelkich terapii, należy go bacznie obserwować.	
AHS 2015		Choremu należy zaproponować uczestnictwo w badaniach klinicznych.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia (siła rekomendacji, poziom dowodów)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [26]
AUA 2015		U chorych na mCRPC bezobjawowych lub z objawami o łagodnym nasileniu, z dobrym stanem sprawności, nieleczonych wcześniej chemioterapeutycznie, opcję terapeutyczną mogą stanowić antyandrogeny I generacji, ketokonazol i steroidy lub obserwacja chorego (Opcja leczenia, C). Terapia ketokonazolem i steroidami może być także zastosowana u chorych na mCRPC z objawami, z dobrym lub złym stanem sprawności, którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii i nie chcą lub nie mogą być leczeni standardową terapią (np. ENZ/AA) (Opcja leczenia, C).	<b>Prednizon (Encorton®):</b> lek finansowany ze środków publicznych w Polsce m.in. we wskazaniu nowotwory złośliwe; <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatnie do limitu.
SOGG 2015		Terapia antyandrogenowa powinna być zaprzestana u większości chorych na mCRPC, za wyjątkiem chorych objawowych lub u chorych, którzy wykazują nagłą lub agresywną progresję choroby (B, IIb).	<b>Ketokonazol:</b> lek niefinansowany we wnioskowanym wskazaniu.

#### APCC 2017

Rekomendacje oparto na głosowaniu panelu ekspertów w odniesieniu do każdej omawianej kwestii (oceniało % odpowiedzi pozytywnych na zadane pytanie). Konsensus określano, gdy  $\geq 75\%$  ankieterów spośród ekspertów z kwalifikacjami do udzielenia odpowiedzi oraz tych, którzy nie wstrzymali się od głosu, wybrało tę samą odpowiedź na zadane pytanie

#### ASCO 2017 [41]

##### Siła rekomendacji

silna – rekomendacja oparta jest na wystarczających dowodach z opublikowanych badań, aby stanowiła zalecenie dotyczące prowadzenia praktyki klinicznej

##### Poziom dowodów

wysoki – istnieje wysokie przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Opiera się to na podstawie: a) silnych dowodów wskazujących, że korzyści przewyższają ryzyko leczenia; b) spójnych wyników (bez wyjątków); c) niewielkich lub braku obaw dotyczących jakości badań; i/lub d) zgody ekspertów. Inne istotne kwestie (omówione w przeglądach wytycznych i analizie literatury) mogą również uzasadniać silne zalecenie

#### EAU/ESTRO/ESUR/SIOG 2017 [45]

##### Siła rekomendacji:

A – oparta na podstawie badań klinicznych o wysokiej jakości i spójności, odnosząca się do konkretnych zaleceń, oparta na wynikach z co najmniej 1 badania RCT (ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne)

B – oparta na prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych, bez badań RCT

##### Poziom dowodów:

1a – na podstawie metaanalizy randomizowanych badań

1b – na podstawie co najmniej jednego badania RCT

3 – na podstawie dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, tj. badania porównawcze, badania korelacyjne, opisy przypadków

4 – na podstawie raportów lub opinii komisji ekspertów lub doświadczenia klinicznego uznanych ekspertów

---

## **CUA/CUOG 2016 [39]**

### Siła rekomendacji:

A – oparta zazwyczaj na dowodach o wysokiej sile (1), często oznacza to, że rekomendacja jest znacząca klinicznie i znajduje odzwierciedlenie w praktyce; zdarza się jednak, że dowody o wysokiej sile nie są adekwatne do rekomendacji wysokiego poziomu (A), np. jeśli terapia jest kosztowna, niebezpieczna lub nieetyczna. Rekomendacja na poziomie A może zostać wydana także na podstawie dowodów o niższej sile (2), rekomendacje na poziomie A oparte na innej niż wysokiej sile dowodach wymagają większej ilości dowodów

B – oparta na spójnych dowodach na poziomie 2. lub 3. lub większości dowodów pochodzących z badań RCT

C – oparta na dowodach na poziomie 4. lub większości dowodów z poziomu 2. lub 3. lub opinii ekspertów

### Poziom dowodów:

1 – na podstawie metaanalizy badań RCT lub na podstawie wysokiej jakości badań RCT lub z badań typu „wszystko albo nic”, w których żadna z dostępnych opcji terapeutycznych nie jest właściwym rozwiązaniem

2 – na podstawie niskiej jakości badań RCT lub metaanalizy wysokiej jakości prospektywnych badań kohortowych

3 – na podstawie wysokiej jakości retrospektywnych badań kliniczno-kontrolnych lub serii przypadków

4 (opinia eksperta) – na podstawie opinii eksperta nie opartej na dowodach, lecz na tzw. głównych zasadach (ang. *first principles*) fizjologicznych/anatomicznych lub badaniach nie-klinicznych (ang. *bench research*)

## **NCCN 2016**

### Siła rekomendacji:

1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

2A – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

## **AUA 2015**

### Siła rekomendacji:

Standard – wyraźne stanowisko, że opcja leczenia powinna (korzyści przeważają na ryzykiem) lub nie powinna (ryzyko przeważa nad korzyściami) być zastosowana, na podstawie dowodów o wysokiej (A) lub umiarkowanej (B) jakości

Rekomendacja – wyraźne stanowisko, że opcja leczenia powinna (korzyści przeważają na ryzykiem) lub nie powinna (ryzyko przeważa nad korzyściami) być zastosowana, na podstawie dowodów o niskiej (C) jakości

Opcja leczenia – brak wyraźnego stanowiska, stosowanie zależne od decyzji lekarza i chorego, bazujące na równowadze między korzyściami a ryzykiem, na podstawie dowodów o wysokiej (A), umiarkowanej (B) lub niskiej (C) jakości

Opinia eksperta – stanowisko oparte na decyzji komisji (jej doświadczeniu, podjętych szkoleniach klinicznych, wiedzy, decyzjach podejmowanych w badaniach, odnośnie których nie istnieją wystarczające dowody naukowe)

## **ESMO 2015**

### Siła rekomendacji:

A – oparta na silnych dowodach naukowych, udowodniona skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, terapia silnie rekomendowana

B – oparta na silnych lub umiarkowanych dowodach naukowych, udowodniona skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, terapia ogólnie rekomendowana

### Poziom dowodów:

---

I – na podstawie co najmniej 1 dużego badania RCT o wysokiej jakości metodologicznej (o potencjalnie niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego – ang. *bias*) lub metaanalizy dobrze zaprojektowanych homogenicznych badań RCT;

II – na podstawie 1 małego badania RCT, w którym wystąpiło prawdopodobieństwo wystąpienia błędu systematycznego lub metaanalizy tego typu badań lub badań heterogenicznych

**SOGG 2015 [53]:**

Siła rekomendacji:

A – oparta na co najmniej 1 badaniu RCT o poziomie dowodów I

B – oparta na co najmniej 1 badaniu RCT o poziomie dowodów II

C – oparte jedynie na dowodach o poziomie III, IV lub V

Poziom dowodów:

I – na podstawie badań RCT z małą ilością błędów fałszywie pozytywnych (rozumianych jako badania „pozytywne”, w których wykazano statystycznie istotne korzyści z eksperymentalnego leczenia) oraz fałszywie negatywnych (uznawanych za badania „negatywne”, w których nie wykazano efektu terapeutycznego a były wystarczająco duże aby wykluczyć możliwość osiągnięcia istotnych klinicznie korzyści)

II – na podstawie badań RCT z dużą ilością błędów fałszywie pozytywnych (w badaniach utrzymywał się pozytywny trend, ale nie był on istotny statystycznie) i/lub wysoką ilością błędów fałszywie negatywnych (badania konkludujące, iż terapia jest nieefektywna klinicznie; za małą liczbą chorych brała w nim udział aby wykluczyć rzeczywiste możliwości wystąpienia istotnych klinicznie korzyści)

III – na podstawie kohortowych badań nierandomizowanych z grupą równoległą, gdzie jedna grupa otrzymywała badaną interwencję, natomiast druga stanowiła grupę kontrolną (w rekomendacjach zastosowano także poziom dowodów Ia, Ib, IIb – autorzy publikacji nie przedstawili ich definicji)

---

---

### 3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Na podstawie opisanych w rozdziale 3.7.1 polskimi wytycznymi klinicznymi, można stwierdzić, iż u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, stosuje się terapie polegające na zastosowaniu leków hormonalnych nowej generacji (enzalutamid, octan abirateronu) i/lub terapii paliatywnej z zastosowaniem radioterapii (napromienianie wiązkami zewnętrznymi lub systemowe podanie radioizotopów), bisfosfonianów, DEN, czy kortykosteroidów. Ponadto, wytyczne wskazują, iż u chorych bezobjawowych, w celu uniknięcia wdrażania potencjalnie niepotrzebnego i wiążącego się powikłaniami leczenia, można zastosować aktywną obserwację, a rozpoczęcie ewentualnej terapii radykalnej odroczyć. W przypadku powikłań zaawansowanego raka gruczołu krokowego (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się dokładne leczenie objawowe.

Radioterapia, izotopy radioaktywne, bisfosfoniany, glikokortykosteroidy oraz leki przeciwbólowe stosowane są w ramach leczenia objawowego (tj. BSC), mającego na celu łagodzenie dolegliwości związanych z chorobą. Terapia ta powinna być oferowana wszystkim chorym niezależnie od tego czy równolegle wdrażane jest inne leczenie.

Biorąc pod uwagę, iż jedyną dostępną terapią mCRPC, refundowaną obecnie w Polsce w ramach Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) jest octan abirateronu, należy go uznać za aktualną praktykę kliniczną.

## 4. Interwencja – enzalutamid

Produkt leczniczy Xtandi™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 21 czerwca 2013 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Europe B.V. Produkt leczniczy Xtandi™ dostępny jest w postaci kapsułek miękkich. Każda kapsułka zawiera 40 mg enzalutamidu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

---

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi™**

<b>Kod ATC<sup>9</sup></b>	L02BB04 – antyandrogeny, antagoniści hormonów i ich pochodne
<b>Działanie leku</b>	<p>Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzenie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy).</p> <p>ENZ jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokując on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez ww. receptor. ENZ kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie ENZ zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych ENZ nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.</p>
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	<p>Produkt leczniczy Xtandi™ jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;</li> <li>⊕ leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka ENZ to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.</p> <p>U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH.</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia produktu leczniczego Xtandi™ o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u chorego wystąpią objawy toksyczności stopnia <math>\geq 3</math>. lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia <math>\leq 2</math>. Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Produkt leczniczy Xtandi™ stosuje się doustnie. Kapsułki należy połączyć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8<sup>10</sup></u></p> <p>Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę ENZ do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania</p>

<sup>9</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<sup>10</sup> cytochrom P450, o aktywności oksydazy i epoksygenazy, bierze udział w metabolizmie ksenobiotyków w organizmie



	<p>jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie leku w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8.</p> <p><u>Osoby starsze</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób starszych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh<sup>11</sup>). Jednak u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania produktu leczniczego.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek.</p>
<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Produkt leczniczy Xtandi™ ma być dostępny w ramach nowego Programu lekowego.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu mCRPC.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p>Jeśli w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia ENZ, podejmuje się stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym, należy stosować prezerwatywę oraz inną skuteczną metodę antykoncepcji. Jeżeli podejmuje się stosunki seksualne z kobietą w ciąży, należy stosować prezerwatywę.</p> <p>ENZ może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na zgłaszane zdarzenia neurologiczne i psychiczne, w tym napad drgawkowy. Chorych, u których występowały drgawki lub inne czynniki predysponujące należy uprzedzić o ryzyku związanym z prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ENZ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p><b>Produkt leczniczy Xtandi™ jest dodatkowo monitorowany (oznaczone go znakiem odwróconego trójkąta). Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszystkie podejrzewane działania niepożądane.</b></p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego Xtandi™ do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p><u>W trakcie terapii produktem leczniczym Xtandi™ należy monitorować chorych pod względem ryzyka wystąpienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ napadów drgawkowych;</li> <li>⊗ zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii;</li> <li>⊗ interakcji z innymi lekami (ENZ jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych);</li> <li>⊗ wydłużenia odstępu QT;</li> </ul>

<sup>11</sup> skala oceniająca stopień niewydolności wątroby u chorych z marskością tego narządu [19]

<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	<p>⊗ reakcji nadwrażliwości / nietolerancji na składniki leku.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia ENZ zalicza się: astenię/zmęczenie (ICD-10 R53), ból głowy (ICD-10 R51), uderzenia gorąca (ICD-10 R23), nadciśnienie (ICD-10 I15).</p>
	<p>ENZ nie jest obecnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Xtandi™ [5]

## 4.1. Rekomendacje finansowe

### 4.1.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>12</sup> wydanych przez AOTMiT dotyczących opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu. Uwzględniono tylko najnowsze dokumenty dotyczące danych terapii. Łącznie odnaleziono 2 dokumenty<sup>13</sup>.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Enzalutamid	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [56]
Octan abirateronu	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [57]

Odnaleziono dwie, pozytywne warunkowo rekomendacje dla ENZ i AA wydane przez Prezesa AOTMiT. W obu dokumentach jako warunek finansowania ze środków publicznych wskazano obniżenie kosztów terapii.

Zarówno w rekomendacji dla ENZ, jak i AA, zwrócono uwagę na obecny brak alternatywnego swoistego leczenia w populacji wnioskowanej oraz wpływ terapii na uzyskanie potencjalnego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego. W związku z powyższym Prezes Agencji zarekomendował ewentualne objęcie refundacją produktów leczniczych Xtandi™ i Zytiga®, pod warunkiem obniżenia ceny zapewniającej opłacalność terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed nadmierną refundacją.

<sup>12</sup> w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

<sup>13</sup> odnaleziono także Rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą produktu leczniczego Xofigo® (dwuchlorek radu-223), jednakże ze względu na węższą niż analizowana w niniejszym dokumencie, populację docelową (dorośli chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych), nie uwzględniono go w niniejszym zestawieniu, ponadto terapia ta ma na celu leczenie objawowe (terapia paliatywna) mCRPC [58]

---

Ostatecznie, produkt leczniczy Zytiga® został objęty refundacją w populacji chorych na mCRPC, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze klinicznie wskazane w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w dniu 1 listopada 2017 r.

Szczegółowy opis rekomendacji AOTMiT opisano w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Xtandi™ (enzalutamid)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2015	Pozytywna warunkowa	Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego niestosujący dotychczas chemioterapii.	<p>Terapia ENZ jest nieopłacalna w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego przy modelowaniu kosztów i efektów zdrowotnych w 10-letnim horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę wyniki analizy wpływu na budżet przy zmienionych założeniach dotyczących udziałów w rynku oraz przy założeniu zwiększenia populacji, koszty stosowania terapii ENZ są zbyt wysokie i nie uzasadnione potencjalnym efektem zdrowotnym.</p> <p>Należy jednak zwrócić uwagę, iż w populacji chorych zdefiniowanej wnioskowanym wskazaniem nie stosuje się aktualnie aktywnego leczenia. Ponadto wyniki przedstawionych badań klinicznych wskazują na wpływ terapii na wydłużenie OS (kliniczny punkt końcowy), choć zmiana ta ma ograniczoną wartość (wydłużenie OS o niepełne 3 miesiące). Wynik ten uzyskany został w badaniu o wysokiej jakości metodologicznej, niemniej porównanie z PLC obniża jego użyteczność. Wobec braku alternatywnego swoistego leczenia, mając na względzie uzyskanie potencjalnego wydłużenia OS, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)” pod warunkiem obniżenia ceny zapewniającej opłacalność terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed nadmierną refundacją.</p>
Zytiga® (octan abirateronu)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2015	Pozytywna warunkowa	Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego niestosujący dotychczas chemioterapii.	<p>Proponowane warunki finansowe objęcia refundacją AA stanowią główną przesłankę dla wydania negatywnej rekomendacji. Modelowanie kosztów i efektów wykazało, że terapia AA jest nieopłacalna w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego. Ponadto zaproponowany instrument dzielenia ryzyka nie pozwoli na zabezpieczenie całkowitego budżetu płatnika publicznego, przeznaczonego na refundację produktu leczniczego Zytiga®. Należy mieć na względzie, że w populacji chorych na mCRPC, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg ECOG i wynikiem &lt;8 punktów wg skali Gleasona, dopuszcza się możliwość nie stosowania aktywnego leczenia</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>farmakologicznego. Wyniki przedstawionych badań klinicznych wskazały wpływ terapii na wydłużenie OS w stosunku do komparatora. Należy mieć jednak na uwadze, że wskazaną alternatywą było PLC, co znacznie obniża użyteczność badania. Jeżeli stosuje się u chorego inne aktywne leczenie farmakologiczne, można spodziewać się innej różnicy efektów. W związku z brakiem alternatywnego swoistego leczenia, mając na uwadze szansę na uzyskanie potencjalnego wydłużenia OS, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga® (octan abirateronu), tabl., 250 mg, 120 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)” pod warunkiem obniżenia ceny zapewniającej opłacalność terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, którzy zabezpieczy budżet płatnika.</p>

#### 4.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>14</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 8 rekomendacji dla enzalutamidu stosowanego we wnioskowanej populacji.

Lek	Organizacja <sup>15</sup>	Rok wydania
Enzalutamid	NICE*	2016 [68]
	SMC	2016 [70]
	HAS	2015 [63, 64]
	CADTH	2015 [60]
	CED	2015 [61]
	NCPE razem z aktualizacją	2015 [66, 67]
	PBAC	2015 [69]

\*odnaleziono także rekomendacje AWMSG [59], LMMG [65] oraz ELMMB [62], jednakże rekomendacja AWMSG 2015 została zastąpiona przez rekomendację NICE 2016, natomiast rekomendacje LMMG 2016 oraz ELMMB odwołują się do dokumentu NICE 2016<sup>16</sup>

Wśród odnalezionych rekomendacji większość z była pozytywna (NICE 2016, SMC 2016, HAS 2015, CED 2015, NCPE po aktualizacji w 2015 r.). Rekomendacja CADTH była pozytywna warunkowa, natomiast pierwotna rekomendacja NCPE oraz PBAC z 2015 r. były negatywnymi rekomendacjami dla ENZ. Rekomendacje dotyczyły w większości terapii ENZ u chorych na mCRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT, niestosujących dotychczas chemioterapii. Jedynie w dokumencie

<sup>14</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

<sup>15</sup> NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; SMC, ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków; HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; CADTH, ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych, CED, ang. *Committee to Evaluate Drugs* – komitet tworzący rekomendacje medyczne w prowincji Ontario; NCPE, ang. *National Centre for Pharmacoeconomics* – irlandzka agencja oceny technologii medycznych; PBAC, ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych; TGA, ang. *Therapeutic Goods Administration* – Administracja Produktów Terapeutycznych, zajmująca się oceną technologii medycznych w Australii

<sup>16</sup> AWMSG, ang. *The All Wales Medicines Strategy Group* – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych; LMMG, ang. *Lancashire Medicines Management Group* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia; ELMMB, ang. *East Lancashire Medicines Management Board* – komitet zajmujący się oceną wybranych leków, ich bezpieczeństwem, efektywnością oraz przydatnością w regionie East Lancashire oraz wytycznymi w zakresie ich stosowania

---

NICE populację docelową określono jako chorych na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

W pozytywnych rekomendacjach, zagraniczne agencje zwróciły uwagę na korzyści płynące z zastosowania ENZ w terapii chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii ADT, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana w odniesieniu do OS oraz rPFS, a także na fakt, iż ENZ stanowi terapię efektywną kosztowo.

CADTH w 2015 r. zarekomendował finansowanie ENZ pod warunkiem osiągnięcia akceptowalnego poziomu efektywności kosztów w leczeniu chorych z wnioskowanej populacji. W dokumencie podkreślono skuteczność ENZ w porównaniu z PLC w odniesieniu do klinicznie istotnej poprawy OS oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku.

W 2015 r. NCPE wydał początkowo negatywną rekomendację dla ENZ ze względu na proponowaną wysoką cenę leku. Decyzja ta została jednak zmieniona w grudniu tego samego roku, po przeprowadzonych negocjacjach, w których omówiono ostatecznie warunki refundacji ENZ.

Z kolei, PBAC w 2015 r. wydał negatywną rekomendację dla ENZ, ze względu na podejście zastosowane we wniosku refundacyjnym, polegające na podkreśleniu przede wszystkim ogólnej korzyści w odniesieniu do OS chorych. Natomiast PBAC uznał, iż we wnioskowanej populacji bardziej istotnym jest poprawa jakości życia chorych, dzięki opóźnieniu rozwoju objawów (u chorych asymptomatycznych) lub opóźnieniu działania toksycznego spowodowanego stosowaniem chemioterapii (u chorych z objawami, którzy rozpatrywani są jako kandydaci do terapii docetakselem). Ponadto uznano, że zaprezentowane modele ekonomiczne nieodpowiednio odzwierciedlały koszty terapii ENZ, np. w odniesieniu do kwestii związanych z jakością życia chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

---

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Enzalutamid	NICE 2016	Pozytywna	Chorzy na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.	<p>ENZ jest rekomendowany zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu jako opcja w leczeniu przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ u chorych bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana lub</li> <li>⊗ jeżeli producent zapewni lek w cenie uwzględniającej zniżkę ustaloną w ramach programu dostępu chorych do ENZ.</li> </ul> <p>Według NICE, ENZ stanowi technologię innowacyjną i terapię nim można uznać za kosztowo-efektywną metodę leczenia chorych z wnioskowanej populacji.</p>
	SMC 2016	Pozytywna	Dorośli mężczyźni chorzy na mCRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii ADT, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.	<p>ENZ jest rekomendowany we wnioskowanej populacji docelowej. Na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy wykazano, iż lek ten istotnie statystycznie wydłużył czas OS oraz rPFS w porównaniu do PLC.</p> <p>W tworzeniu rekomendacji, wzięto pod uwagę korzyści uwzględnione w porozumieniu podziału ryzyka (ang. <i>Patient Access Scheme</i>), w ramach którego stwierdzono, że ENZ jest kosztowo-efektywny.</p>
	HAS 2015	Pozytywna	Dorośli chorzy na mCRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii ADT, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.	<p>ENZ został uwzględniony na liście refundacyjnej jako produkt leczniczy dostępny w aptekach i stosowany w ramach opieki szpitalnej. Zalecany poziom refundacji wynosi 100%.</p> <p>Wykazano, iż ENZ wydłuża OS oraz rPFS, a także średni czas do rozpoczęcia chemioterapii. Wykazuje umiarkowaną poprawę, podobnie jak Zytiga® w leczeniu chorych na mCRPC, niestosujących dotychczas terapii docetakselem.</p> <p>Komisja zwróciła natomiast uwagę, iż zalecana dawka leku wynosi 4 kapsułki w dawce 40 mg / dzień, co oznacza miesięczną kurację równą 120 kapsułkom. W związku z tym, dostępne opakowanie leku 112 kapsułek, nie</p>



Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				jest zgodne z zalecanym dawkowaniem.
	CADTH 2015	Pozytywna warunkowa	Chorzy na mCRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT, niestosujących dotychczas chemioterapii.	<p>CADTH rekomenduje finansowanie ENZ pod warunkiem osiągnięcia akceptowalnego poziomu efektywności kosztów w leczeniu chorych na mCRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, niestosujących dotychczas chemioterapii i których stan sprawności w skali ECOG wynosi 0 lub 1, bez czynników ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych.</p> <p>Terapia powinna być kontynuowana do momentu progresji choroby lub rozpoczęcia chemioterapii.</p> <p>ENZ wykazał skuteczność w porównaniu do PLC, w odniesieniu do klinicznie istotnej poprawy OS oraz charakteryzuje go korzystny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Jednakże, zaproponowana cena oraz oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, nie wskazują na efektywność kosztową ENZ w porównaniu z PLC.</p> <p>Ze względu na brak bezpośredniego porównania efektywności kosztowej z AA, niepewność w analizie ekonomicznej była zbyt duża, aby określić korzyść kliniczną ENZ w stosunku do AA.</p>
	CED 2015	Pozytywna	Chorzy na mCRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT, niestosujących dotychczas chemioterapii.	ENZ został objęty refundacją w ramach programu dostępu na zasadach szczególnych (ang. <i>Exceptional Access Program</i> ).
	NCPE 2015	Negatywna / pozytywna po aktualizacji	Chorzy na mCRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana	<p>NCPE wskazał, iż przy proponowanej cenie, ENZ nie jest efektywny kosztowo w leczeniu populacji wnioskowanej.</p> <p>W grudniu 2015 r. na stronach NCPE zamieszczono informację, iż po przeprowadzonych negocjacjach zatwierdzono proponowane warunki refundacji ENZ.</p>
	PBAC 2015	Negatywna	Chorzy na mCRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, niestosujących dotychczas docetakselu	ENZ nie uzyskał pozytywnej rekomendacji PBAC. Chorzy z wnioskowanej populacji mogą zyskać lepszą jakość życia dzięki opóźnieniu rozwoju objawów (u chorych asymptomatycznych) lub opóźniając działanie toksyczne spowodowane stosowaniem chemioterapii (u chorych z objawami, którzy rozpatrywani są jako kandydaci do terapii docetakselem). Żadna z powyższych grup chorych nie odniesie natomiast istotnych korzyści w

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>odniesieniu do przeżycia, związanego z wcześniejszym zastosowaniem nowych terapii hormonalnych. Natomiast w przedstawionym wniosku refundacyjnym skupiano się przede wszystkim na twierdzeniu o ogólnej korzyści w stosunku do OS chorych.</p> <p>PBAC uznał ponadto, że modele ekonomiczne nieodpowiednio odzwierciedlały koszty terapii ENZ, np. w odniesieniu do kwestii związanych z jakością życia chorych.</p>

---

## 5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [36] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Wybór metody leczenia raka gruczołu krokowego zależy od stopnia jego zaawansowania i oczekiwanej długości życia. Na podstawie analizy wytycznych klinicznych zidentyfikowano technologie zalecane do zastosowania u chorych na mCRPC. Rozważane alternatywne opcje terapeutyczne dla enzalutamidu to:

- ⊕ octan abirateronu
- ⊕ sipuleucel-T;
- ⊕ BSC (radioterapia, radioizotopy radioaktywne, leki przeciwbólowe, kortykosteroidy, bisfosfoniany, denosumab).

Populację docelową stanowią chorzy na mCRPC, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. W związku z powyższym, docetaksel, mimo że według niektórych wytycznych zajmuje taką samą pozycję w schematach terapeutycznych jak octan abirateronu, nie został wymieniony w ramach potencjalnych komparatorów dla wnioskowanej interwencji.

Wytyczne ASCO 2017, NCCN 2016 oraz AUA 2015 wskazywały także na możliwość zastosowania antyandrogenów. Jednakże ich zastosowanie powinno być wdrożone

---

---

w przypadku braku dostępności lub wykazania nietolerancji na leczenie ENZ, AA, radem-223, sipuleucelem-T, czy chemioterapię. Ponadto wykazują umiarkowaną korzyść kliniczną i nie wykazano w stosunku do nich korzyści odnośnie przeżycia chorych. Nie zostaną rozpatrzone jako potencjalny komparator dla ENZ.

Sipuleucel-T został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej we wskazaniu leczenie bezobjawowego lub skąpoobjawowego opornego na kastrację przerzutowego (poza układ trzewny) raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, u których nie ma wskazań klinicznych do chemioterapii [6, 26]. Lek ten nie może stanowić komparatora dla enzalutamidu w analizowanej populacji, ponieważ nie jest refundowany, przez co zapewne jego zastosowanie w ramach aktualnej praktyki klinicznej jest minimalne.

Leki stosowane w ramach BSC w aktualnej praktyce klinicznej obejmują m.in.:

- ⊕ radioterapię;
- ⊕ radioizotopy radioaktywne (stront, samar);
- ⊕ leki przeciwbólowe;
- ⊕ steroidy (m.in. deksametazon);
- ⊕ bisfosfoniany (kwas zoledronowy);
- ⊕ denosumab.

Zastosowanie radioterapii, czy radionuklidów rekomendowane jest u chorych w przypadku bolesnych przerzutów do kości. Terapia radem-223 obejmuje chorych bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. W związku z tym, ich zastosowanie ograniczone jest do populacji znacznie węższej niż populacja określona we wnioskowanym wskazaniu. Według większości odnalezionych wytycznych, u chorych na mCRPC z przerzutami do kości można zastosować leczenie DEN lub ZOL w celu zapobiegania powikłaniom kostnym. Podanie bisfosfonianów ma na celu zmniejszenie nasilenia bólu, jeśli inne terapie są nieskuteczne. Zaleca się także stosowanie suplementacji wapniem i witaminą D. Wśród innych terapii wymienionych przez wytyczne należy wymienić ketokonazol i kortykosteroidy. Jednak wskazana w wytycznych siła rekomendacji dotycząca stosowania tych leków jest niska, a leki te nie wykazują wpływu na czas przeżycia i jakość życia. Ponadto, opieka paliatywna powinna być oferowana wszystkim chorym niezależnie od tego czy równolegle wdrażane jest inne leczenie.

Spośród analizowanych opcji terapeutycznych zasadnym wydaje się wskazanie jedynie octanu abirateronu jako technologii alternatywnej dla enzalutamidu. Stosuje się go razem

---

z prednizonem lub prednizolonem i podobnie, jak podczas stosowania ENZ, u chorych niepoddanych kastracji chirurgicznej należy w trakcie terapii kontynuować farmakologiczną kastrację analogami gonadoliberyny [7, 8]. Kontynuacja ADT, pozwala utrzymać kastracyjne stężenie testosteronu (tzw. ang. *backbone therapy*), pomimo iż w jej toku obserwuje się progresję nowotworu. Jak podkreślają wytyczne, potencjalne korzyści z takiej terapii dodanej przeważają nad minimalnym ryzykiem leczenia. Powyższy wybór AA jako komparatora dla ENZ potwierdzają polskie standardy postępowania w leczeniu chorych na mCRPC, które wymieniają ENZ i AA wśród opcji terapeutycznych wskazanych do zastosowania u tych chorych. Ponadto, od 1 listopada 2017 r. AA finansowany jest w ramach Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Od tego czasu stanowi zatem aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu mCRPC (rozdział 3.7) stwierdzono zatem, że komparatorem dla enzalutamidu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest:

⊕ **octan abirateronu.**

## 5.1. Octan abirateronu

Produkt leczniczy Zytiga® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 5 września 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV. Produkt leczniczy Zytiga® dostępny jest w postaci tabletek. Każda tabletkę zawiera 250 mg octanu abirateronu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Zytiga®**

<b>Kod ATC</b>	L02BX03 – leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne
<b>Działanie leku</b>	Octan abirateronu jest zamieniany in vivo do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu,

	<p>dehydroepiandrosteronu i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17<math>\alpha</math>-hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.</p> <p>Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym Zytiga® zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).</p>
<p><b>Zarejestrowane wskazanie</b></p>	<p>Produkt leczniczy Zytiga® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;</li> <li>⊗ leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka wynosi 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę.</p> <p>Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron.</p> <p>Produkt leczniczy Zytiga® należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację LHRH.</p> <p>U chorych, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia <math>\geq 3</math>. w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Nie należy wznawiać leczenia AA, aż nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub wartości wyjściowych.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki dobowej zarówno produktu leczniczego Zytiga®, jak prednizonu lub prednizolonu należy wznowić leczenie zwykle zalecaną dawką dobową następnego dnia.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Produkt leczniczy Zytiga® podaje się doustnie.</p> <p>Tabletki należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku oraz nie należy jeść przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.</p> <p><b>Hepatotoksyczność</b></p> <p>U chorych, u których wystąpi działanie hepatotoksyczne podczas leczenia (zwiększy się aktywność AIAT (aminotransferaza alaninowa) lub AspAT (aminotransferaza asparaginianowa) ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy), należy natychmiast wstrzymać leczenie. Wznowienie leczenia po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych może być kontynuowane w zmniejszonej dawce dobowej 500 mg (dwie tabletki) raz na dobę. W razie nawrotu hepatotoksyczności podczas stosowania zmniejszonej dawki 500 mg na dobę, należy przerwać leczenie.</p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AIAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej górnej granicy normy) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać stosowanie AA i nie rozpoczynać go ponownie.</p>

	<p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki u chorych z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, Klasa A wg Child-Pugh.</p> <p>U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B wg Child-Pugh) wykazano około 4-krotne zwiększenie całkowitego wpływu abirateronu na organizm po jednorazowej dawce doustnej 1000 mg octanu abirateronu. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu podawanych chorym z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie można określić zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Zastosowanie AA należy rozważyć i ocenić u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem. Nie należy stosować produktu leczniczego Zytiga® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Brak danych klinicznych u chorych z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych chorych.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Lek ordynowany przez lekarza z odpowiednią specjalizacją.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p>Konieczne jest stosowanie prezerwatywy w przypadku aktywności seksualnej chorego z kobietą będącą w ciąży. W przypadku aktywności seksualnej chorego z kobietą w okresie rozrodczym konieczne jest stosowanie prezerwatywy jednocześnie z inną skuteczną metodą antykoncepcyjną. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p><b>Produkt leczniczy Zytiga® jest dodatkowo monitorowany (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta). Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszystkie podejrzewane działania niepożądane.</b></p> <p>Należy oceniać aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zastój płynów należy oceniać co miesiąc. Jednakże, chorych z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii, a następnie co miesiąc.</p> <p>U chorych z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia AA, należy utrzymywać stężenie potasu na poziomie <math>\geq 4,0</math> mM.</p> <p>U chorych, u których wznowiono leczenie po stwierdzeniu hepatotoksyczności, należy badać aktywność aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia u chorych z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca (np. niewydolność serca w wywiadzie, nieopanowane nadciśnienie lub zdarzenia sercowe takie jak choroba niedokrwienna serca) należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność serca (np. echokardiografię). Przed rozpoczęciem leczenia AA należy leczyć niewydolność serca i zoptymalizować czynność serca. Należy wyrównać i kontrolować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Podczas leczenia należy co 2 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co miesiąc monitorować ciśnienie krwi, stężenie potasu w osoczu, zastój płynów (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca i korygować nieprawidłowości. Należy oceniać czynność serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, ustalić właściwe postępowanie i rozważyć odstawienie tego leczenia, gdy nastąpi znaczne pogorszenie czynności serca.</p>

<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	<p>Należy często badać stężenie glukozy we krwi u chorych z cukrzycą.</p> <p>U chorych, którzy stosowali wcześniej ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego można spodziewać się słabszej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego Zytiga® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>W trakcie terapii produktem leczniczym Zytiga® należy monitorować chorych pod względem ryzyka wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ nadciśnienia, hipokaliemii, zastoju płynów i niewydolności serca wynikających z nadmiaru mineralokortykosteroidów, czego przyczyną jest hamowanie CYP17 (jednoczesne podawanie kortykosteroidu hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego, co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych);</li> <li>⊕ hepatotoksyczności i zaburzeń czynności wątroby</li> <li>⊕ objawów niewydolności nadnerczy – gdy chorym odstawia się prednizon lub prednizolon. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Zytiga® jest kontynuowane po odstawieniu kortykosteroidów, chorych należy obserwować w kierunku występowania objawów nadmiaru mineralokortykosteroidów. Jeśli chorzy stosujący prednizon lub prednizolon mogą być narażeni na wyjątkowy stres, może być wskazane zwiększenie dawki kortykosteroidów przed, w trakcie i po sytuacji stresogennej.;</li> <li>⊕ zmniejszenia gęstości kości (szczególnie, gdy AA stosuje się z glikokortykosteroidami);</li> <li>⊕ hiperglikemii;</li> <li>⊕ niedokrwistości i zaburzeń czynności seksualnych;</li> <li>⊕ miopatii;</li> <li>⊕ interakcji z silnymi induktorami CYP3A4 (cytochrom P450, biorący udział m.in. w oksydacji ksenobiotyków);</li> <li>⊕ nietolerancji na składniki leku.</li> </ul> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie leczenia AA zalicza się: infekcję dróg moczowych (ICD-10 N39), hipokaliemię (ICD-10 E87.6), nadciśnienie tętnicze krwi (ICD-10 I15), biegunkę (ICD-10 A09), obrzęk obwodowy (ICD-10 R60).</p>
	<p>Produkt leczniczy Zytiga® jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Zytiga® [8]

## 6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);



- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Zgodnie z dokumentem EMA<sup>17</sup> (wraz z załącznikami), w badaniach dotyczących nowotworów, jako punkty końcowe, umożliwiające ocenę skuteczności analizowanej terapii, wymienia się m.in. OS, PFS (ang. *progression-free survival* – czas przeżycia wolnego od progresji choroby). Pozytywny wpływ na przeżycie chorych jest, zarówno z perspektywy klinicznej, jak i metodologicznej, najważniejszym wynikiem badania klinicznego. PFS natomiast uważa się za istotny z punktu widzenia chorego. Ocena PFS powinna być przeprowadzona na podstawie badań obrazowych (tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego) i/lub stężenia PSA, których zmiany podczas terapii stanowią swoisty biomarker w ocenie skuteczności leczenia [13].

Wśród drugorzędowych/eksploracyjnych punktów końcowych EMA wymienia m.in. odpowiedź na leczenie, czy tzw. punkty końcowe raportowane przez chorego (PRO, ang. *patient-reported outcome*), do których można zaliczyć ocenę jakości życia, czy ocenę nasilenia objawów (np. bólu). Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadza się zgodnie z kryteriami RECIST, gdy dotyczą przerzutów do tkanek miękkich. Jednakże rak gruczołu krokowego charakteryzuje się m.in. przerzutami do kości, które nie zawsze mogą być odpowiednio ocenione według tych kryteriów. Z tego powodu, pojawienie się nowych zmian/powikłań kostnych jako markera progresji choroby, można uznać za dopuszczalne, pod warunkiem, że określone wcześniej kryteria (np. kryteria PCWG2), uwzględniające możliwość wystąpienia nowych zmian lub urazów, zostały zdefiniowane w protokole badania. Z kolei, dzięki ocenie PRO, można uzyskać klinicznie istotne dane na temat skuteczności terapii z perspektywy chorego, których nie można pozyskać za pomocą konwencjonalnych metod oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeciwnowotworowej [13].

Jako istotny w ocenie skuteczności terapii przeciwnowotworowej, należy także uznać czas oraz częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapii

---

<sup>17</sup> ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

cytotoksycznej, gdyż konieczność wdrożenia tych terapii, świadczy o postępującym braku skuteczności interwencji badanej lub konieczności jej przerwania z powodu braku tolerancji chorych na leczenie.

Podsumowując, w ramach analizy klinicznej dla enzalutamidu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ przeżycie całkowite chorych;
- ⊗ jakość życia związana z chorobą;
- ⊗ przeżycie wolne od progresji choroby;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
- ⊗ leczenie przeciwnowotworowe;
- ⊗ powikłania kostne;
- ⊗ nasilenie bólu;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT [1] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT [1] walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT [1] nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych* [1], *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [18].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

## 8. Kierunki analiz

### 8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo enzalutamidu z octanem abirateronu w leczeniu mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [1] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. [18]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

- ⊕ **populacja:** dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;

- ⊕ **interwencja:** enzalutamid p.o. w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg). Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia paliatywnego (BSC). Ponadto, zgodnie z ChPL Xtandi™ u chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH;
- ⊕ **komparatory:**
  - ⊙ octan abirateronu p.o. w jednorazowej dawce dobowej wynoszącej 1000 mg (cztery tabletki po 250 mg), stosowany w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu (10 mg na dobę). Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia paliatywnego (BSC). Ponadto, zgodnie z ChPL Zytiga® u chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH;
  - ⊙ dowolny w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory;
  - ⊙ dowolny w przypadku opracowań wtórnych.
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie, powikłania kostne, leczenie przeciwnowotworowe, nasilenie bólu, profil bezpieczeństwa.
- ⊕ **metodyka:**
  - ⊙ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
  - ⊙ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) – w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej;
  - ⊙ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) – w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla enzalutamidu stosowanego w populacji docelowej nie istnieje badanie bezpośrednio porównujące interwencję badaną z octanem abirateronu. Zidentyfikowano natomiast randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *PREVAIL* (Beer 2014) [4], w którym ENZ porównano z PLC oraz badanie RCT

COU-AA-302 (Ryan 2013) [31], dotyczące porównania AA z PLC. W związku z tym, prawdopodobnie istnieje możliwość wykonania porównania pośredniego ENZ względem AA za pośrednictwem wspólnej referencji – PLC.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>18</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

## 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na mCRPC, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach Programu Lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).

---

<sup>18</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Xtandi™ względem zdefiniowanego w analizie klinicznej komparatora wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [36] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [30].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia opłacalności kosztowej, opracowany zostanie model wykonany *de novo*, w którym uwzględnione zostaną dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimisation analysis*), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### **8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na mCRPC, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach Programu Lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

---

---

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Xtandi™ nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach Programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych enzalutamidu w przedstawionym wskazaniu.

---



## 9. Załączniki

### 9.1. Projekt Programu lekowego

#### LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10 C61)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii</b></p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do leczenia enzalutamidem w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;</li> <li>2) Zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;</li> <li>3) Stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj, wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt. 4);</li> <li>4) Progresja choroby określona na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii</b></p> <p>Dawkowanie enzalutamidu zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH.</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia <math>\geq 3</math> lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia <math>\leq 2</math>. Maksymalna przerwa w podawaniu leku nie może być dłuższa niż 8 tygodni. Następnie należy wznowić</p>	<p><b>1. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii</b></p> <p><b>1.1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;</li> <li>2) Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz stężenia bilirubiny, kreatyniny i albumin w surowicy przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>3) Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej);</li> <li>4) Obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej;</li> <li>5) Oznaczenie stężenia PSA i testosteronu.</li> </ol> <p><b>1.2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Zawsze w przypadku wskazań klinicznych;</li> <li>2) Oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące;</li> <li>3) Obrazowanie w zależności od badania wykonanego</li> </ol>

<p>stężenia PSA &gt;2 ng/ml, lub</p> <p>b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>5) Stopień złośliwości wg sumy Gleasona &lt;8 określony na podstawie badania histopatologicznego;</p> <p>6) Nie leczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości);</p> <p>7) Stan sprawności 0 według klasyfikacji ECOG;</p> <p>8) Wiek powyżej 18. roku życia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p><b>1.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b></p> <p>1) nadwrażliwość na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh);</p> <p>3) choroby układu sercowo-naczyniowego: zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub niestabilna dusznica bolesna (w ostatnich 3 miesiącach) lub niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA<sup>19</sup> lub istotne i niekontrolowane zaburzenia rytmu lub przewodnictwa serca (w tym QTcF &gt;470 ms) lub nieleczone albo niepoddające się</p>	<p>stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p>	<p>przy kwalifikacji;</p> <p>4) Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>5) Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji;</p> <p>6) Badanie stężenia testosteronu co 3 miesiące.</p> <p><b>2. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT<sup>20</sup>) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ<sup>21</sup>, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	---

<sup>19</sup> ang. *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

<sup>20</sup> System Monitorowania Programów Terapeutycznych

<sup>21</sup> Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia

<p>leczeniu znaczne nadciśnienie tętnicze;</p> <p>4) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu;</p> <p>5) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia.</p> <p><b>1.4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>a) Wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ progresja kliniczna:             <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany), lub</li> <li>⊗ wystąpienie SRE (ang. <i>skeletal related events</i> – zdarzeń kostnych) lub</li> <li>⊗ pogorszenie sprawności pacjenta (wg. Klasyfikacji ECOG) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie</li> </ul> </li> <li>⊗ progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA &gt;2ng/ml;</li> <li>⊗ progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym, lub</li> </ul> <p>b) Progresja zgodnie z kryteriami RECIST.</p>		
--	--	--

---

3) Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego; 4) Rezygnacja świadczeniobiorcy.		
---	--	--

---

## 9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

**Tabela 9.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ***

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1.

Źródło: opracowanie własne

---

## 10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja TNM według UICC (7. edycja z 2010 r.) .....	16
Tabela 2. Klasyfikacja grup prognostycznych* .....	17
Tabela 3. Liczba zachorowań i zgonów dla rozpoznania C61 – rak gruczołu krokowego, w latach 2000-2013* .....	24
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na mCRPC oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce .....	30
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi™ .....	48
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....	52
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje .....	56
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Zytiga® .....	61
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> .....	77

---

## 11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zytiga (octan abirateronu) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C 61)”*, Analiza weryfikacyjna, Nr: AOTMiT-OT-4351-36/2015, Warszawa 2015
3. American Cancer Society, *Key Statistics for Prostate Cancer*, 2017, <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
4. Beer T. M., Armstrong A. J., Rathkopf D. E. i in., *Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy*, *The New England Journal of Medicine* 2014, 371: 424-433
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Androcur®, [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Androcur\\_tab.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Androcur_tab.pdf) (data dostępu: 02.11.2017 r.)
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Provenge®, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130906126572/anx\\_126572\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130906126572/anx_126572_pl.pdf) (data dostępu: 02.11.2017 r.)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WC500144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf) (data dostępu: 02.11.2017 r.)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf) (data dostępu: 02.11.2017 r.)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoledronic acid Accord®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002667/WC500160824.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002667/WC500160824.pdf) (data dostępu: 02.11.2017 r.)
10. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., *Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku*, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii

- 
- Skłodowskiej-Curie. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Warszawa 2009  
[http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy\\_2025.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy_2025.pdf) (data dostępu: 02.11.2017 r.)
11. Drewniak T., *Enzalutamid wydłuża przeżycie u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację po uprzedniej chemioterapii*, Przegląd Urologiczny 2013, 2 (78), <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?2417> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  12. Dwilewicz-Trojaczek J., Gawrychowski K., Jarzab B. i in., *Aktualne Zasady Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Onkologii*, pod red. Meder J., Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
  13. European Medicines Agency, *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/205/95/Rev.4*, London 2014
  14. *European Prostate Cancer Awareness Day, Taking steps in improving Prostate Cancer Care*, 2017, <http://epad.uroweb.org/> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  15. Główny Urząd Statystyczny, *Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2017 r.*, Warszawa 2017
  16. HealthQuest, *Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, Warszawa 2015
  17. Heindenreich A., Bastian P. J., Bellmunt J. i in., *Guidelines on Prostate Cancer*, European Association of Urology 2013, 1-154
  18. Higgins J. P. T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  19. *Klasyfikacja Childa i Pugh'a – ocenia stopień niewydolności wątroby u chorych z marskością tego narządu*, Termedia [https://www.termedia.pl/gastroenterologia/Kalkulatory/Klasyfikacja\\_Childa\\_i\\_Pugh'a/](https://www.termedia.pl/gastroenterologia/Kalkulatory/Klasyfikacja_Childa_i_Pugh'a/) (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  20. Kohli M., Tindall D. J., *Postępy w diagnostyce i leczeniu raka gruczołu krokowego*, Medycyna po Dyplomie 2011, 20 (2): 54-65
-



- 
21. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Dane epidemiologiczne Centrum Onkologii, Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (C61)*, <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/#r> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  22. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Raporty, 2014*, <http://onkologia.org.pl/raporty/> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  23. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. i in., *EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer*, European Association of Urology 2017, 1-146
  24. *Nowotwór prostaty. Poradnik Pacjenta, Kampania Edukacyjna na Temat Raka Prostaty, Prostatą na lata*, <http://wygrajmyzdrowie.pl/js/fileman/Uploads/PORADNIK%20PACJENTA%20NOWOTW%20C3%93R%20PROSTATY%20Prostatą%20na%20lata.pdf> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  25. *Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na dzień 1 stycznia 2017 r.*
  26. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r.*
  27. Polskie Towarzystwo Urologiczne, *Zasady Postępowania U Chorych Na Raka Gruczołu Krokowego*, Warszawa 2004, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  28. Polskie Towarzystwo Urologiczne, *Ogólnopolski program edukacyjny. W trosce o pacjenta chorego na raka gruczołu krokowego. Program realizowany pod patronatem Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Podstawowe informacje o chorobach i raku gruczołu krokowego*, <http://ipsen.mkombinat.pl/uploads/pdf/default/15.pdf> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  29. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Rak gruczołu krokowego*, Tom I, 2013, 335-352
-

- 
30. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
  31. Ryan C. J., Smith M. R., de Bono J. S. i in., *Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy*, The New England Journal of Medicine 2013, 368: 138-148
  32. Saad F., Hotte S. J., *Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer*, Can Urol Assoc J. 2010, 4 (6): 380-384
  33. Scher H. I., Morris M. J., Stadler W. M. I in., *Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3*, Journal of Clinical Oncology 2016, 34 (12): 1402-1418
  34. Skiba R., Stryło T., Ząbkowski T., *Diagnostyka i leczenie raka stercza u mężczyzn w podeszłym wieku*, Pediatr Med Rodz 2015, 11 (1): 39-47
  35. Szliszka E., *Nowa era terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego: abirateron i inne inhibitory CYP17*, Przegląd Urologiczny 2013, 5 (81), <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?2493> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  36. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
  37. Wysocka J., Komorowski A. L., Jaszczyński J., *Rak gruczołu krokowego. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.)*, Medycyna Praktyczna Onkologia 2011, 01
  38. Wysocki W., *Rak prostaty*, Medycyna praktyczna 2014, <https://onkologia.mp.pl/chorobynewotworowe/100849,rak-gruczolu-krokowego> (data dostępu: 02.11.2017 r.)

### Wytyczne

39. Abrams P. Khoury S., *International Consultation on Urological Diseases: Evidence-Based Medicine Overview of the Main Steps for Developing and Grading Guideline Recommendations*, Neurourology and Urodynamics 2010, 29: 116-118
-

- 
40. Alberta Health Services, *Prostate Cancer, Clinical Practice Guideline GU-004, version 6*, 2015, 1-32
  41. ASCO Guidelines, *Ratings of Evidence and Recommendations*, 1-10, <https://pilotguidelines.atlassian.net/wiki/download/attachments/8487049/Ratings%20of%20evidence%20and%20recs.pdf?version=3&modificationDate=1387477886520&api=v2> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  42. Climent M. A., León-Mateos L., del Alba A. G. i in., *Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015, 1-11
  43. Cookson M. C., Roth B. J., Dahm P. i in., *Castration-resistant prostate cancer – Guidelines*, American Urological Association 2015, 1-23
  44. Droz J.-P., Albrand G., Gillessen S. i in., *Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology*, *European Urology* 2017, 72: 521-531
  45. European Association of Urology, *EAU Handbook for Guidelines Development, Update: July 2017*, <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Production-Handbook-July-17.pdf> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  46. Gillessen S., Attard G., Beer T. M. i in., *Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017*, *Eur Urol* 2017, 1-34
  47. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. i in., *EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer*, European Association of Urology 2017, 1-146 (razem z erratą)
  48. National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer, Version 3.2016*, 1-108
  49. Parker C., Gillessen S., Heidenreich A., Horwich A., *Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Annals of Oncology* 2015, 26 (5): 1-9
  50. Polskie Towarzystwo Onkologii Klonicznej, *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Rak gruczołu krokowego*, Tom I, 2013, 335-352
-

- 
51. Ponholzer A., Loidl W., Bektic J. i in., *Austrian recommendations on Targeted Hormone Therapy for metastatic, castration-resistant prostate cancer*, Wien Klin Wochenschr 2016, 128 (3-4): 156-163
  52. Saad F., Chi K. N., Finelli A. i in., *The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC)*, Can Urol Assoc J 2015, 9 (3-4): 90-96
  53. Sackett D. L., *Rules of Evidence and Clinical Recommendations on the Use of Antithrombotic Agents*, Chest 1986, 89 (2): 1-3
  54. Senkus-Konefka E., Antoniewicz A., Borkowski A. i in., *Zalecenia dotyczące postępowania w raku gruczołu krokowego – konferencja okrągłego stołu*, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007, 3 (3): 103-119
  55. Virgo K. S., Basch E., Loblaw D. A. i in., *Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion*, J Clin Oncol 2017, 35 (17): 1952-1964

### **Rekomendacje polskie**

56. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 67/2015 z dnia 11 sierpnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C.61)”*, Warszawa 2015
  57. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 82/2015 z dnia 19 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zytiga (abirateroni acetat), tabl., 250 mg, 120 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”*, Warszawa 2015
  58. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 26/2015 z dnia 30 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo; dwuchlorek radu-223; roztwór do wstrzykiwań, 1000kBq/ml; fiolka 6 ml; we wskazaniu: stosowany w ramach programu*
-

---

lekowego "Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)", Warszawa 2015

### Rekomendacje zagraniczne

59. All Wales Medicines Strategy Group, *AWMSG Advice Superseded by Nice Guidance (TA377) Nice Guidance Issued January 2016, Final Appraisal Recommendation Advice No: 1415 – July 2015 Enzalutamide (Xtandi™) 40 mg soft capsules*, 2015
  60. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pan-Canadian Oncology Drug Review, *pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation, Enzalutamide (Xtandi)*, 2015
  61. Committee to Evaluate Drugs, *Ontario Public Drug Programs Drug Submission Status, Enzalutamide (Xtandi) 40mg capsule*, 2015
  62. East Lancashire Health Economy Medicines Management Board, *Joint Medicines Formulary & Traffic Light Index, Enzalutamide (Xtandi™)*, <http://www.elmmb.nhs.uk/elmmb-formulary/joint-medicines-formulary/index-search/?EntryId14=14758> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  63. Haute Autorité de Santé, *Xtandi (enzalutamidae), androgen receptor signalling pathway inhibitor*, 2015
  64. Haute Autorité de Santé, *Commission de la Transparence Avis 4 mars 2015 XTANDI 40 mg, capsules molles*, 2015
  65. Lancashire Medicines Management Group, *Enzalutamide (Xtandi™)*, <http://www.lancsmmg.nhs.uk/medicines/enzalutamide-2/> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  66. National Centre for Pharmacoeconomics, *Cost Effectiveness of enzalutamide (Xtandi™) for the treatment of adult men with asymptomatic or mildly symptomatic metastatic castration resistant prostate cancer after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated*, 2015
  67. National Centre for Pharmacoeconomics, *Enzalutamide (Xtandi™) pre chemotherapy*, 2015, <http://www.ncpe.ie/news/enzalutamide-xtandi-pre-chemotherapy/> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
-

- 
68. National Institute for Health and Care Excellence, *Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated*, 2016, 1-45
  69. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting, Enzalutamide capsules, 40 mg, Xtandi™*, Astellas, 2015
  70. Scottish Medicines Consortium, *Independent Review Panel enzalutamide 40mg soft capsules (Xtandi™) SMC No. (1066/15)*, 2016
-