

**Kabazytaksel (Jevtana®)
w leczeniu hormonoopornego
raka gruczołu krokowego z przerzutami**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
Sierpień 2018

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie:

[REDACTED] Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2018.

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem kabazytakse-
lu (Jevtana®, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.) w ramach środków publicznych w leczeniu pacjentów z
opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), z progresją podczas
terapii docetakselem lub po niej.

Rak gruczołu krokowego należy do nowotworów złośliwych. Ze względu na fakt, że HRPC cha-
rakteryzuje się wzrostem stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) pomimo kastracyjne-
go stężenia testosteronu, definicja HRPC dotyczy zarówno raka gruczołu krokowego androgeno-
niezależnego (AIPC), jak i progresywnego raka gruczołu krokowego po kastracji (CRPC). W ni-
niejszym opracowaniu przyjęto najszerszą definicję CRPC/HRPC, która obejmuje wszystkich
chorych, którzy doświadczyli progresji PSA i/lub progresji klinicznej choroby przy kastracyjnym
stężeniu testosteronu (<50 ng/dl).

Rak gruczołu krokowego stanowi ponad 15% zachorowań na nowotwory i ponad 8% zgonów z
powodu nowotworów zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów.

Liczba zachorowań na RGK dynamicznie wzrastała w ostatnich trzech dekadach osiągając w
2010 roku ponad 9000 przypadków a w 2015 r. 14 211 przypadki zachorowań.

Rak gruczołu krokowego jest drugim na świecie pod względem częstości diagnozowania nowo-
tworem występującym u mężczyzn, a czwartym w przypadku wszystkich nowotworów u męż-
czyzn i kobiet łącznie.

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu
radykałnym, okres 5 lat przeżywa od 70% do 85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi
od 50% do 75%. U chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego, progresję chor-
oby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej (zazwyczaj po 18-36 mie-
siącach). Chorzy z zaawansowanym nowotworem miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają
średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem – od 1 roku do 3 lat. W fazie schyłkowej choroby zdecy-
dowana większość chorych rozwija postać oporną na leczenie hormonalne, co wynika z natural-
nego przebiegu i progresji choroby.

Sposób leczenia raka gruczołu krokowego jest uzależniony od stopnia zaawansowania, stanu
ogólnego i wieku chorego, stopnia złośliwości, stężenia PSA oraz przewidywanego czasu przeży-
cia naturalnego.

Obecnie w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gru-
czołu krokowego (ICD-10 C61)”, we wnioskowanym wskazaniu stosowane są: abirateron i enza-
lutamid (do kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu należy m.in. wcześniejsze
leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu) oraz dichlorek radu Ra-223 (w zawężonej
populacji do chorych z brakiem przerzutów do narządów trzewnych, ale z przerzutami do ko-
ści). Poza Polską wszystkie cztery leki są stosowane i refundowane w wielu krajach europej-
skich.

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami połączonymi towarzystw europejskich i międzynarodowych
(EAU, ESTRO, ESUR, SIOG) nie można sformułować jednoznacznego zalecenia dotyczącego naj-
bardziej skutecznego leku w leczeniu II linii (tj. terapii hormonalnej, chemioterapii lub radu-
223), ponieważ nie istnieją wyraźne czynniki predykcyjne. Należy oferować chorym terapie

przedłużające przeżycie, takie jak: kabazytaksel, abirateron, enzalutamid, rad-223. (stosowany jest u chorych z objawowymi przerzutami do kości, bez przerzutów do trzewi, a więc w wąskiej populacji pacjentów). Decyzja o wyborze leczenia powinna być zindywidualizowana. W ramach leczenia III linii również znalazły się kabazytaksel, abirateron, enzalutamid, rad-223 — poza RAD stosowanym w przypadku objawowych przerzutów do kości nie ma wskazania w wytycznych preferencji w odniesieniu do którejś terapii. Zgodnie z większością wytycznych przed DOC mogą być również stosowane ABI i ENZ.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne dla kabazytakselu, w tym wytyczne NICE, są rekomendacjami pozytywnymi i wskazują na zasadność finansowania kabazytakselu z budżetu płatnika publicznego w 2. linii leczenia (po DOC) a zatem w populacji wnioskowanej.

Opis zagadnień kontekstu klinicznego przedstawiono zgodnie ze schematem PICO(S) w odniesieniu do zastosowania kabazytakselu (Jevtana®, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.

Wnioskowana populacja jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (kabazytaksel, Jevtana®) – dorośli chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel (P). Zgodnie z wynikami badania TROPIC, u chorych leczonych kabazytaksel w analizowanej populacji nastąpiła istotna poprawa przeżycia całkowitego w porównaniu z mitoksantronem, jak również w przeżyciu wolnym od progresji choroby, odsetku odpowiedzi obiektywnych wg RECIST i odsetku odpowiedzi PSA.

Analizowaną interwencją jest kabazytaksel stosowany w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (I). Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (stosowanie kabazytakselu) w terapii mHRPC brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, a także europejskie i amerykańskie wytyczne postępowania terapeutycznego. Za komparatory dla kabazytakselu przyjęto alternatywne opcje lecznicze refundowane w Polsce (w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”), tj. abirateron, enzalutamid i dichlorek radu Ra-223 (C).

Ocenę skuteczności analizowanych opcji terapeutycznych przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy efektywności klinicznej randomizowanych badań klinicznych w oparciu o następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz zdarzenia niepożądane (O).

Do oceny kabazytakselu zakwalifikowano: do oceny efektywności klinicznej badania randomizowane z grupą kontrolną, do oceny efektywności praktycznej badania oceniające rzeczywistą praktykę kliniczną bez ograniczenia ze względu na typ badań, a w ramach opracowań wtórnych przeglądy systematyczne (S).

Preparat kabazytakselu nie jest refundowany w Polsce. Dla zapewnienia dostępu chorym do nowoczesnej chemioterapii wnioskowane jest finansowanie kabazytakselu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w ramach programu lekowego jako istotna alternatywa dla aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla kabazytakselu, nastąpi rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla tych chorych o kabazytaksel, cechujący się odmiennym

mechanizmem od obecnie refundowanych leków w terapii CRPC u chorych leczonych wcześniej DOC. Co więcej, kabazytaksel jest opcją dla szczególnej grupy pacjentów hormonoopornych, którzy z progresją po DOC pomimo wcześniejszego leczenia ABI/ENZ i jednocześnie nie spełniają kryteriów włączenia do leczenia RAD (do których należą m.in.: występowanie co najmniej 6 przerzutów do kości, bóle kostne wymagające stałego stosowania leków, brak przerzutów do narządów trzewnych, odpowiednie wyniki badań laboratoryjnych) — pacjentów, którzy nie mają dostępu już do żadnej refundowanej terapii.

Słowa kluczowe

cabazitaksel, abirateron, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223, docetaksel, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami, analiza problemu decyzyjnego

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	8
Spis treści	9
Skróty i akronimy	13
1 Cel analizy	15
2 Problem zdrowotny w kontekście klinicznym	16
2.1 Definicja jednostki chorobowej.....	16
2.2 Patogeneza i czynniki ryzyka	17
2.3 Objawy.....	19
2.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	20
2.5 Przebieg choroby	30
2.6 Rokowanie.....	31
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka.....	34
2.8 Jakość życia.....	36
2.9 Postępowanie terapeutyczne w raku gruczołu krokowego opornym na kastrację 39	
3 Populacja (P)	48
3.1 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	51
4 Oceniana interwencja (I)	56
4.1 Charakterystyka interwencji.....	56
4.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	58
4.1.2 Przeciwwskazania	59
4.1.3 Przedawkowanie.....	59
4.1.4 Działania niepożądane.....	59
4.2 Status refundacyjny w Polsce.....	66
4.2.1 Warunki refundacji dla kabazytakselu	67
4.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla kabazytakselu	71
4.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	74
4.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	85

4.2.5	Refundowane technologie medyczne	93
5	Interwencja alternatywna – komparatory (C)	96
5.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	96
5.2	Abirateron charakterystyka.....	97
5.2.1	Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	98
5.2.2	Przeciwwskazania	99
5.2.3	Przedawkowanie.....	99
5.2.4	Działania niepożądane.....	100
5.3	Enzalutamid charakterystyka	104
5.3.1	Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	105
5.3.2	Przeciwwskazania	106
5.3.3	Przedawkowanie.....	106
5.3.4	Działania niepożądane.....	106
5.4	Dichlorek radu Ra-223 charakterystyka.....	109
5.4.1	Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	110
5.4.2	Przeciwwskazania	110
5.4.3	Przedawkowanie.....	111
5.4.4	Działania niepożądane.....	111
6	Efekty zdrowotne (O)	114
6.1	Rodzaj i jakość dowodów (S).....	116
7	Podsumowanie	117
8	Aneks.....	119
8.1	Poziomy dowodów i stopnie zaleceń wg ESMO	119
8.2	Program lekowy: Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).....	120
8.3	Mitoksantron charakterystyka	124
8.3.1	Status rejestracyjny komparatora.....	125
8.3.2	Przeciwwskazania	126
8.3.3	Przedawkowanie.....	126
8.3.4	Działania niepożądane.....	126

Spis tabel	129
Spis rycin	131
Piśmiennictwo	132

Skróty i akronimy

ABI	abirateron
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
CAB	kabazytaksel
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i>)
CTCAE	pow sze chne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepo żądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DALY	lata życia skorygow ane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DOC	docetaksel
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. <i>European Association of Urology</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENZ	enzalutamid
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
ESTRO	Europejskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej (ang. <i>European Society for Radiotherapy & Oncology</i>)
ESUR	Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej (ang. <i>European Society of Urogenital Radiology</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-CSF	czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarnych (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
HRPC	hormonooporny rak gruczołu krokowego (ang. <i>hormone refractory prostate cancer</i>)
HRQL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>)
IHME	Instytut Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>)
KRN	Krajowy Reje str Now otw orów

mCRPC/ mHRPC	CRPC/HRPC z przerzutami (ang. <i>metastatic CRPC/HRPC</i>)
MIT	mitoksantron
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	Narodowa Kompleksowa Sieć Nowotworowa (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Dośkonłości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PRE	prednizon/prednizolon
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostate specific antigen</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RAD	dichlorek radu Ra-223
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RGK	rak gruczołu krokowego
■	■
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SIOG	Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej (ang. <i>International Society of Geriatric Oncology</i>)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>tumor-node-metastasis</i>)
TRUS	ultrasonografia przezodbytnicza (ang. <i>transrectal ultrasonography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
YLD	lata przeżyte w niepełnosprawności (ang. <i>Disability adjusted Life Years</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych kabazytakselu (Jevtana®, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.; CAB) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC), z progresją podczas terapii docetakselem (DOC) lub po niej.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) w odniesieniu do zastosowania preparatu Jevtana® w docelowej populacji chorych*:

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

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

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

* PICO(S) – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

2 Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Rak gruczołu krokowego (RGK, kod C61 wg klasyfikacji ICD-10 Światowej Organizacji Zdrowia, ang. *World Health Organization*, WHO) należy do nowotworów złośliwych.¹ Ponad 95% RGK stanowią gruczolakoraki.⁵⁵

RGK powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wielogniskowo. W początkowym, trwającym do kilku lat, stadium choroby jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie inwazyjnej nacieka okoliczne tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonерwowych. Dochodzi do powstawania przerzutów drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Zajmowane są regionalne węzły chłonne. Przerzuty odległe często dotyczą kości, rzadziej wątroby, płuc i mózgu.¹

Rozpoznanie progresji u chorego leczonego hormonalnie uważa się zwykle za jednoznaczne z rozpoznaniem raka hormonoopornego (ang. *hormone refractory prostate cancer*, HRPC).³² Ze względu na fakt, że HRPC charakteryzuje się wzrostem stężenia swobodnego antygenu sterczowego (ang. *prostate specific antigen*, PSA) pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu,^{†,2} definicja HRPC dotyczy zarówno raka gruczołu krokowego androgenoniezależnego (ang. *androgen-independent prostate cancer*, AIPC),^{‡,3} jak i progresywnego raka gruczołu krokowego po kastracji (*castration-refractory prostate cancer*, CRPC).

Ze względu na to, że określenie „hormonooporny rak gruczołu krokowego” dotyczy bardzo heterogenicznej choroby, obejmującej różne kohorty chorych o zróżnicowanym czasie przeżycia, najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego odnoszą się do opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, do którego kryteriów rozpoznania należą:⁴

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

[†] Definiowany dokładniej jako wzrost PSA w trzech kolejnych pomiarach podczas leczenia hormonalnego, przy kastracyjnym poziomie testosteronu (<20 ng/dl).

[‡] Definiowany jako progresja choroby udokumentowana wzrostem PSA (w trzech kolejnych pomiarach wzrost stężenia PSA co najmniej po 10% lub trzykrotne zwiększenie PSA o 50% w porównaniu z wartością minimalną – *nadir*) lub zwiększenie masy guza (scyntygrafia kości, promieniowanie rentgenowskie, tomografia komputerowa lub obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego), pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu (<20 ng/dl).

- o albo progresja radiologiczna: pojawienie się nowych przerzutów: dwie lub więcej nowych zmian kostnych na skanie kości lub zmiana w tkance miękkiej przy użyciu kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST*).

W niniejszym opracowaniu przyjęto najszerszą definicję CRPC/HRPC, która obejmuje wszystkich chorych, którzy doświadczyli progresji choroby przy kastracyjnym stężeniu testosteronu (≤ 50 ng/dl).⁵

W opracowaniu wyrażenie *hormonooporny rak gruczołu krokowego* stosowane jest zamiennie z wyrażeniem *oporny na kastrację rak gruczołu krokowego* i obejmuje również androgenoniezależnego raka gruczołu krokowego.

2.2 Patogeneza i czynniki ryzyka

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

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

Zwiększenie liczby receptorów androgenowych obserwuje się w $\frac{1}{3}$ tkanek HRPC, co może prowadzić do nadwrażliwości na androgeny.¹³

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

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

Trzy najważniejsze czynniki ryzyka rozwoju RGK to: podeszły wiek, pochodzenie etniczne, czynniki dziedziczne.⁴

Ryzyko raka gruczołu krokowego wzrasta z wiekiem. Nowotwór ten bardzo rzadko ujawnia się przed 50. rokiem życia, a ponad połowa chorych w momencie rozpoznania ma co najmniej 70 lat. Jednocześnie w bardzo wielu przypadkach badania sekcyjne osób zmarłych z innych powodów pozwalają na ujawnienie bezobjawowych ognisk raka w gruczole krokowym. Szacuje się, że pomiędzy 60. a 70. rokiem życia dotyczy to około połowy mężczyzn.¹⁹

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

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

Na udział czynników genetycznych w rozwoju RGK wskazuje zwiększone ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego u krewnych chorych z tym nowotworem (ryzyko zachorowania jest co najmniej 2 razy większe, jeśli chorował krewny I stopnia i 5-11 razy większe, gdy chorowało ≥ 2 krewnych I stopnia).¹⁴ Dziedziczny RGK rozpoznaje się, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej trzech krewnych pierwszej linii lub u przynajmniej dwóch w wieku poniżej 55 lat.⁵⁵ Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest znana, a w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na $<10\%$.¹ Geny prawdopodobnie związane z zachorowaniem na tę chorobę zlokalizowano w regionie krótkiego ramienia chromosomu 1q oraz w chromosomie X. Częstość występowania raka gruczołu krokowego jest najwyższa wśród rasy czarnej w USA i na Karaibach, Ameryce Północnej, Australii, północnej i centralnej Europie; najniższa u mieszkańców południowo-wschodniej i południowo-centralnej Azji oraz północnej Afryki.²⁰ Z badań populacji amerykańskiej wyni-

ka, że u osób rasy czarnej objawowy rak stercza rozwija się częściej i jest stwierdzany w młodszym wieku niż u osób rasy białej.²¹

Różnice w częstości występowania tego nowotworu w zależności od stopnia uprzemysłowienia i geograficznej lokalizacji kraju zamieszkania wskazują na udział czynników środowiskowych w rozwoju RGK. Do czynników środowiskowych biorących udział w jego patogenezie może należeć dieta bogata w tłuszcze zwierzęce (wiąże się to z wytwarzaniem wolnych rodników lub zmniejszeniem wchłaniania witaminy A).²¹ Do grupy zwiększonego ryzyka RGK mogą należeć osoby narażone na kontakt z kadmem i otrzymujący niskie dawki promieniowania ultrafioletowego. Możliwa jest ochronna rola witaminy D.²²

2.3 Objawy

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

Tab. 1. Objawy raka gruczołu krokowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby.^{23,24}

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

2.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak gruczołu krokowego jest drugim na świecie pod względem częstości diagnozowania nowotworem występującym u mężczyzn (w 2012 r. RGK zdiagnozowano u ok. 1,1 mln osób, co stanowi 15% przypadków zachorowań na nowotwory u mężczyzn), a czwartym w przypadku wszystkich nowotworów u mężczyzn i kobiet łącznie. 70% zarejestrowanych przypadków ma miejsce w krajach rozwiniętych (ok. 759 tys. przypadków).²⁵ Wskaźniki zachorowalności na raka gruczołu krokowego różnią się ponad 25-krotnie pomiędzy krajami świata. Najwyższe wskaźniki obserwuje się w Australii/Nowej Zelandii (111,6 zachorowań na 100 000 osób), zachodniej i północnej Europie oraz Ameryce Północnej, głównie z powodu rozpowszechnionych w tych obszarach testów przesiewowych PSA i następującej po nich biopsji. Wskaźniki zachorowalności są względnie wysokie w takich rozwijających się regionach, jak Karaiby, Południowa Ameryka i Afryka Subsaharyjska. Najniższy standaryzowany na wiek wskaźnik zachorowalności oszacowano w południowo-środkowej Azji (4,5 na 100 000 osób).²⁵

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

W Stanach Zjednoczonych jest to obecnie najczęstszy nowotwór u mężczyzn; jego częstość prawie dwukrotnie przewyższa zachorowalność na raka płuca, ale współczynniki zachorowalności od około 15 lat utrzymują się na stałym poziomie, a umieralność obniżyła się w tym okresie o około 40%.^{19,20}

Rak gruczołu krokowego jest w Polsce drugim co do częstości występowania (po raku płuca) nowotworem u mężczyzn¹⁹ i stanowi ponad 15% zachorowań zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN; 17,4% w 2015 r.).²⁶ Liczba zachorowań na te nowotwory dynamicznie wzrastała w ostatnich trzech dekadach osiągając w 2010 roku ponad 9000 przypadków (w 2015 r. 14 211 przypadki zachorowań, współczynnik surowy zachorowalności 76,37, współczynnik standaryzowany 43,83). W ciągu trzech dekad liczba zachorowań wzrosła około 5-krotnie.²⁶ Życiowe ryzyko zachorowania u mężczyzn na RGK w 2010 r. wyniosło 4,5%, a skumulowane ryzyko zachorowania (0-79) – 6%.²⁷

Większość zachorowań na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego przypada w siódmej i ósmej dekadzie życia (87% zachorowań występuje po 60 roku życia, ponad 50%

zachorowań przypada po 70 roku życia). Ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie od szóstej dekady życia osiągając maksimum po 75 roku życia (około $350/10^5$) – patrz Ryc. 1.²⁶

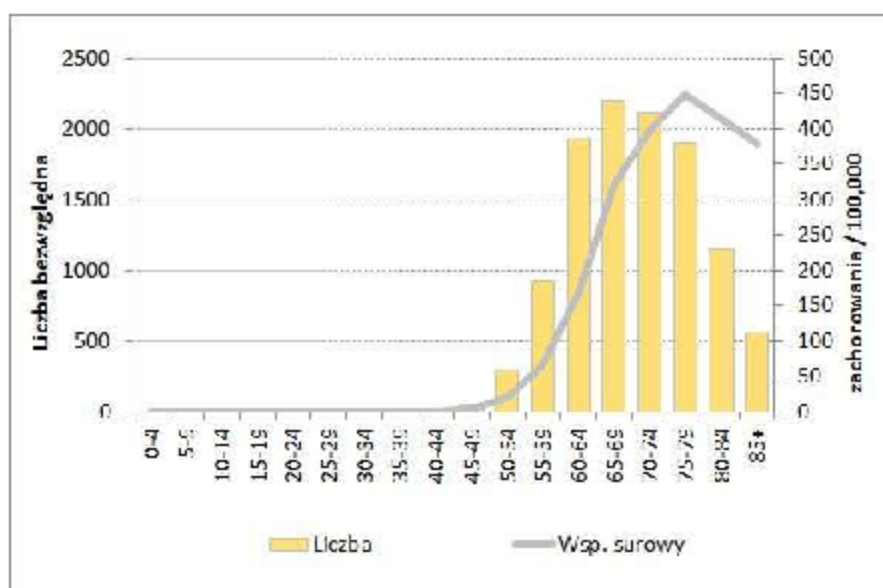
Zachorowalność na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego u mężczyzn zwiększała się gwałtownie w ciągu ostatnich trzech dekad, przy czym w połowie lat 90 XX wieku tempo wzrostu wyraźnie zwiększyło się – patrz Ryc. 2.²⁶ Częstość rozpoznawania RGK w Polsce zaczęła wzrastać gwałtownie od momentu rozpowszechnienia się oznaczania poziomu PSA we krwi i ultrasonografii przezodbytnicznej (ang. *transrectal ultrasonography*, TRUS) w diagnostyce, tj. od początku lat 90.²⁸

Trendy zachorowalności na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego w grupach wiekowych wykazują prawidłowości obserwowane w populacji generalnej: zarówno w średnim wieku mężczyzn, jak i u starszych przyspieszenie tempa wzrostu nastąpiło w połowie lat 90 XX wieku - w obu grupach wiekowych zachorowalność wzrosła w tym czasie 2-krotnie – patrz Ryc. 3.²⁶

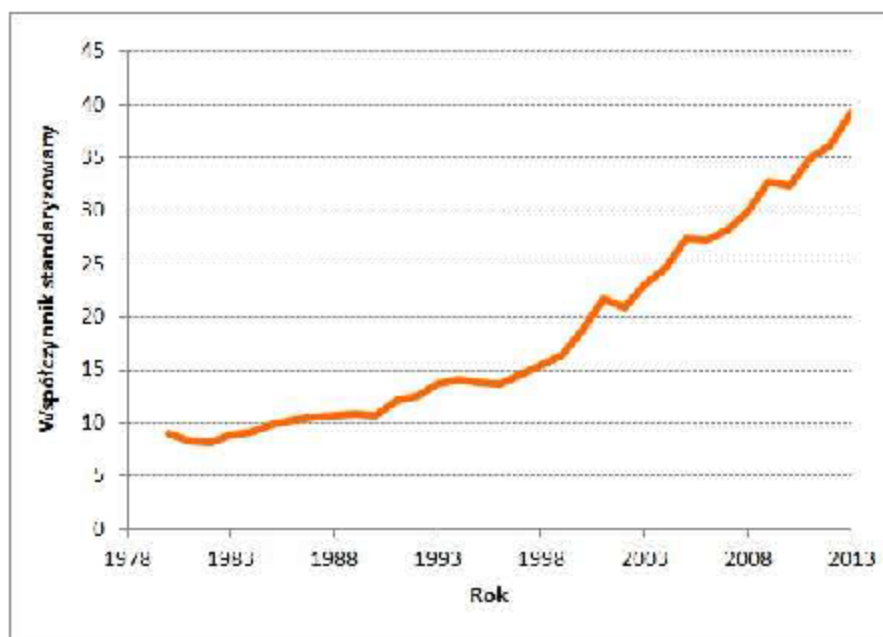
Zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce jest niższa o około 45% niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej - w 2010 roku współczynnik umieralności wynosił $32,3/10^5$, natomiast średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) – $69,5/10^5$.²⁶

Dane epidemiologiczne dotyczące RGK w Polsce zebrano w Tab. 2, a Tab. 3 przedstawiono standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności na RGK w poszczególnych województwach.

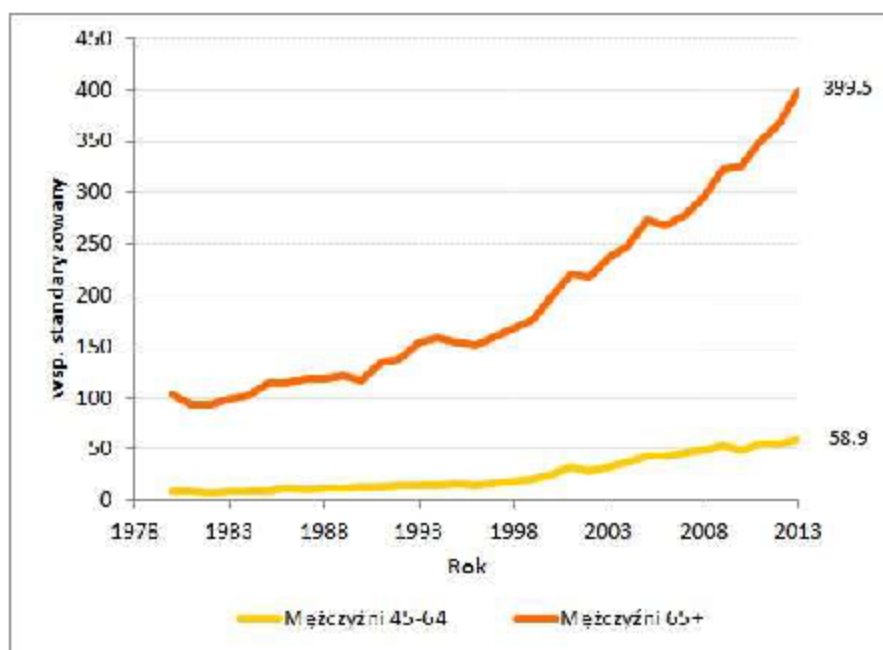
Ryc. 1. Zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 2011-2013 w zależności od wieku.²⁶



Ryc. 2. Trendy zachorowalności na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 1980-2013.²⁶



Ryc. 3. Trendy zachorowalności na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 1980-2013 w wybranych grupach wieku.²⁶



Tab. 2. Liczba zachorowań i zgonów na RGK (kod ICD-10 C61) w Polsce w latach 1999-2015 wg danych KRN.²⁹

Rok	Liczba bezwzględna	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany*
zachorowania			
1999	4414	23,49	18,29
2000	5049	26,89	20,52
2001	5391	28,72	21,77
2002	5236	28,28	20,83
2003	5832	31,54	22,98
2004	6257	33,86	24,48
2005	7095	38,43	27,34
2006	7154	38,80	27,22
2007	7638	41,47	28,27
2008	8269	44,92	29,88
2009	9142	49,62	32,81
2010	9273	49,73	32,31
2011	10318	55,32	35,08
2012	10948	58,70	36,12
2013	12162	65,27	39,19
2014	12343	66,28	38,99
2015	14211	76,37	43,83
zgony			
1999	2911	15,49	11,89
2000	3147	16,76	12,55
2001	3365	17,93	13,19
2002	3488	18,84	13,51
2003	3390	18,33	12,85

Rok	Liczba bezwzględna	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany*
2004	3578	19,36	13,33
2005	3592	19,46	12,9
2006	3681	19,97	12,93
2007	3932	21,35	13,35
2008	3892	21,14	12,87
2009	4041	21,93	13,08
2010	3940	21,13	12,36
2011	4085	21,90	12,51
2012	4199	22,51	12,41
2013	4281	22,97	12,40
2014	4440	23,84	12,63
2015	4876	26,20	13,39

* na populację świata.

Tab. 3. Lista kolejności województw według wielkości standaryzowanych współczynników zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (ICD-10 C61) w Polsce w 2015 r.²⁹

Nr	Województwo	Współczynnik standaryzowany* zachorowalności	Nr	Województwo	Współczynnik standaryzowany* umieralności
1	Warmińsko-Mazurskie	52,16	1	Warmińsko-Mazurskie	17,62
2	Pomorskie	51,97	2	Zachodniopomorskie	15,39
3	Kujawsko-Pomorskie	51,63	3	Podlaskie	14,85
4	Podkarpackie	50,22	4	Pomorskie	14,55
5	Świętokrzyskie	49,09	5	Świętokrzyskie	14,07
6	Mazowieckie	45,33	6	Dolnośląskie	14,02

Nr	Województwo	Współczynnik standaryzowany* zachorowalności	Nr	Województwo	Współczynnik standaryzowany* umieralności
7	Wielkopolskie	45,28	7	Łódzkie	13,7
8	Lubelskie	44,28	8	Lubuskie	13,69
9	Łódzkie	43,79	9	Mazowieckie	13,47
10	Podlaskie	42,7	10	Małopolskie	12,97
11	Lubuskie	41,76	11	Śląskie	12,58
12	Małopolskie	40,94	12	Podkarpackie	12,46
13	Dolnośląskie	38,86	13	Kujawsko-Pomorskie	12,37
14	Śląskie	38,63	14	Lubelskie	12,05
15	Opolskie	35,84	15	Opolskie	11,98
16	Zachodniopomorskie	34,48	16	Wielkopolskie	11,91
	Polska	43,83		Polska	13,39

* na populację świata.

Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego powodują u mężczyzn ponad 8% zgonów (8,8% w 2015 r. wg danych KRN). Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego wynosiła w 2010 roku prawie 4000 (w 2015 r. 4 876 przypadków zgonów, współczynnik surowy umieralności 26,20, współczynnik standaryzowany 13,39).^{26,29}

Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego występuje po 75. roku życia (60%), przy czym ponad 90% zgonów odnotowano po 60 roku życia. Najwięcej zgonów u mężczyzn notuje się w na przełomie ósmej i dziewiątej dekady życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od siódmej dekady życia – patrz Ryc. 4.²⁶

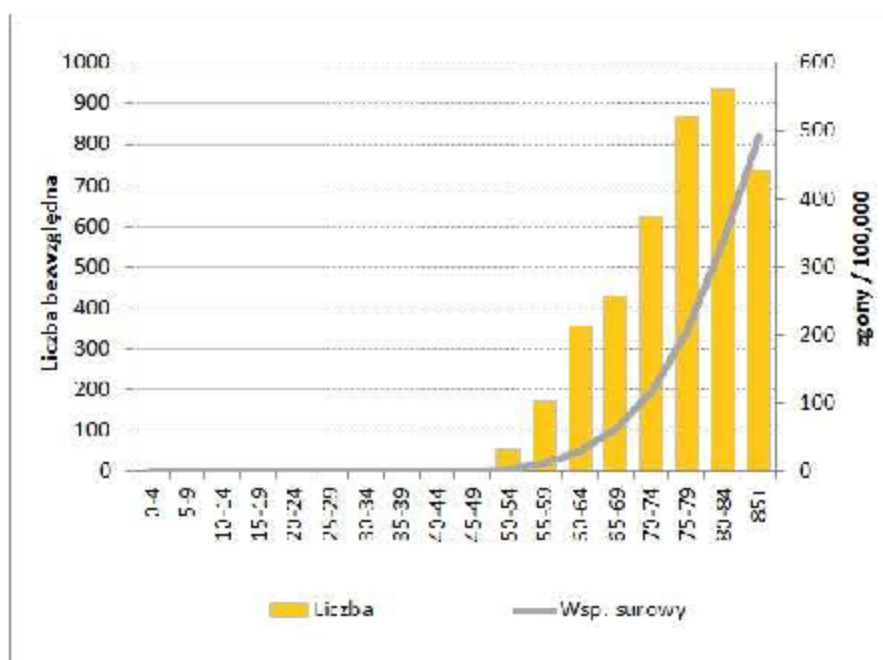
Wzrost umieralności utrzymywał się do początku lat 90. XX wieku, po czym nastąpiło przyspieszenie wzrostu do początku XXI wieku. Ostatnia dekada przyniosła stabilizację umieralności na poziomie około 13/10⁵ – patrz Ryc. 5.²⁶

U mężczyzn umieralność z powodu raka gruczołu krokowego w najstarszej grupie wiekowej wzrastała od połowy lat 60 do początku lat 90 ubiegłego wieku (90/10⁵ w 1965 roku wobec 118/10⁵ w 1991 roku), po czym nastąpiło przyspieszenie tempa wzrostu umieralności do początku XXI wieku (prawie 170/10⁵). W pierwszej dekadzie XXI wieku

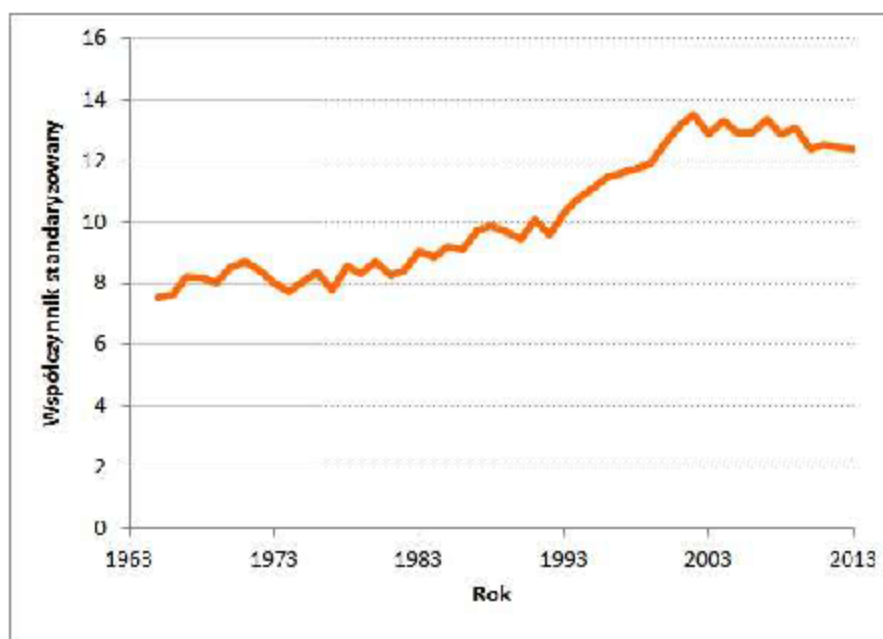
umieralność ustabilizowała się na stałym poziomie (około $160/10^5$). Wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) umieralność nieznacznie wzrastała do początku XXI wieku, po czym nastąpiła stabilizacja na poziomie około $10/10^5$ – patrz Ryc. 6.²⁶

Umieralność z powodu nowotworów gruczołu krokowego w Polsce jest nieco wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej - w 2010 roku współczynnik umieralności wynosił $12,4/10^5$, natomiast średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) - $12,1/10^5$.²⁶

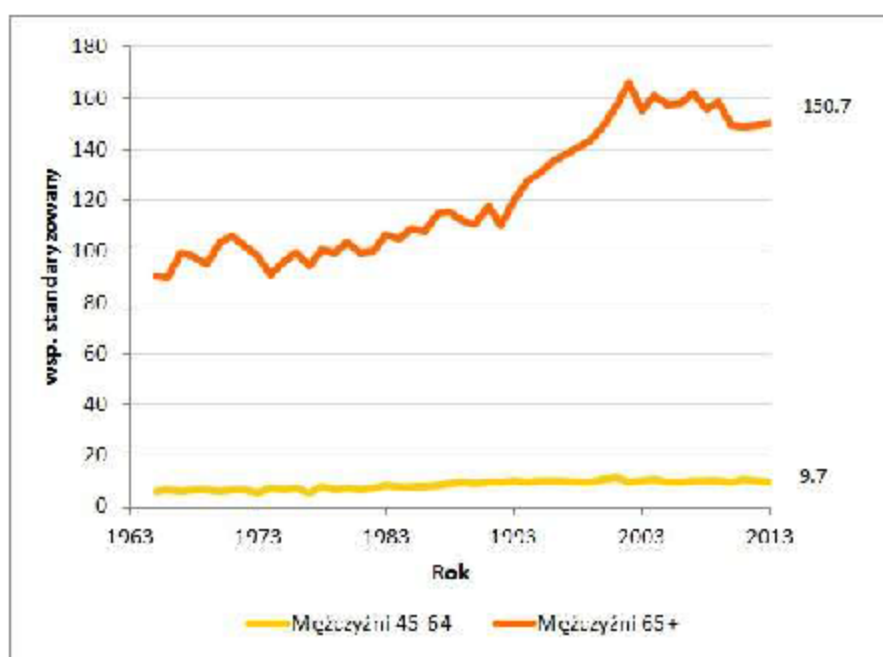
Ryc. 4. Umieralność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 2011-2013 w zależności od wieku.²⁶



Ryc. 5. Trendy umieralności na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 1965-2013.²⁶

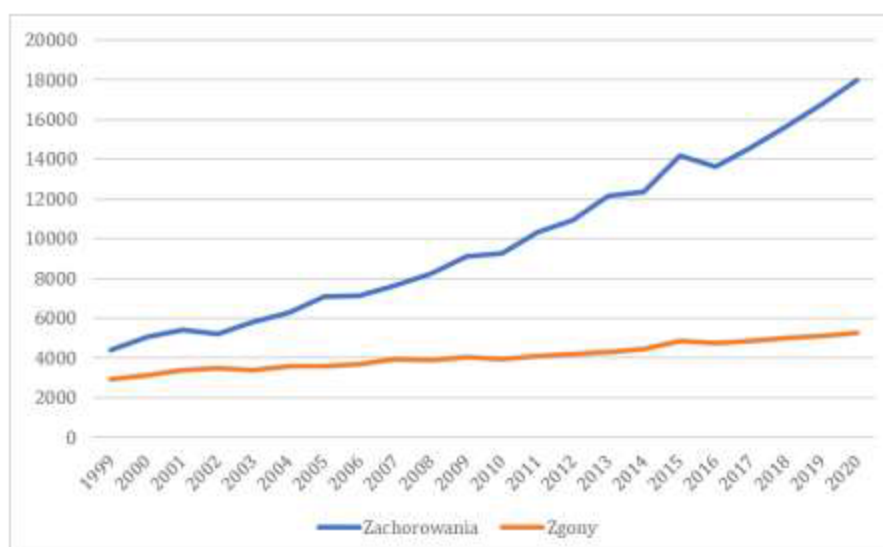


Ryc. 6. Trendy umieralności na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 1965-2013 w wybranych grupach wieku.²⁶



W 2018 r. w Polsce liczbę nowych zachorowań (zgonów) na raka gruczołu krokowego można oszacować na 15 645 (4 988) przypadków, a w latach 2019 i 2020 odpowiednio na: 16 770 (5 114) i 17 975 (5 244) - patrz ryc. poniżej.

Ryc. 7. Liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 1999-2015 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2020 (trend wykładniczy).²⁹



W fazie schyłkowej choroby zdecydowana większość chorych rozwija postać oporną na leczenie hormonalne, co wynika z naturalnego przebiegu i progresji choroby. Nie odnaleziono opublikowanych danych dedykowanych do oceny epidemiologii raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne.

W poniższej tabeli zestawiono liczbę chorych z RGK (ICD-10 C.61) leczonych DOC oraz ABI w ostatnich latach w Polsce zgodnie z danymi uzyskanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia. Octan abirateronu refundowany jest od 1 stycznia 2014 r. w ramach programu lekowego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu. Liczba chorych leczonych ABI w poniższej tabeli może zatem odpowiadać analizowanej populacji, tj. liczbie chorych z CRPC leczonych wcześniej DOC.

Tab. 4. Chorzy na raka gruczołu krokowego* (ICD-10 C61) w Polsce leczeni DOC w latach 2013-2017 oraz ABI w latach 2014-2017 wg danych NFZ.**

Rok	Chorzy leczeni DOC	Chorzy leczeni ABI
2013	1 117	-
2014	1 483	513
2015	1 739	844
2016	2 193	1 070
2017***	2 128	1 108

* rozpoznanie główne lub współistniejące; ** dane wygenerowane zostały z systemu informatycznego NFZ w dniu 08.03.2018 r.; *** dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń-wrzesień.

W celu pomiaru obciążenia chorobą wykorzystano wskaźnik DALY oznaczający lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*). Wskaźnik ten wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. Wskaźnik DALY obliczany jest jako utraconych lat życia (ang. *Years of Life Lost*, YLL) z powodu przedwczesnej umieralności w populacji i lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *Disability adjusted Life Years*, YLD) dla osób żyjących z daną jednostką chorobową lub jej skutkami.³⁰

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*, IHME) na temat globalnych obciążeń chorobami RGK w 2016 r. w Polsce przyczynił się do utraty 214,9 lat życia w zdrowiu na 100 000 osób (0,7% [vs 0,25% na świecie] DALY utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce; wzrost DALY rok do roku w latach 1990-2016 wyniósł średnio 2,61% vs 1,13% na świecie)³¹ — patrz Tab. 5. Obciążenie chorobą w Polsce w 2016 r. w podziale na wiek chorych oraz w porównaniu do wybranych krajów Europy patrz odpowiednio Tab. 6 i Tab. 7.

Tab. 5. RGK – obciążenie chorobą w Polsce — DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).

Rok	DALY	YLL	YLD
2016	214,9	201,22	13,68
2010	196,04	185,02	11,02
1990	111,75	107,4	4,36

* na 100 000 osób.

Tab. 6. RGK – obciążenie chorobą w Polsce w 2016 r. w podziale na wiek chorych — DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).

Wiek	DALY	YLL	YLD
15-49	4,89	4,66	0,24
50-69	358,29	331,87	26,42
70+	1 143,17	1 079,49	63,69

* na 100 000 osób.

Tab. 7. RGK – obciążenie chorobą w Polsce w 2016 r. w porównaniu do wybranych krajów Europy – DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).

Wiek	DALY	YLL	YLD
Polska	214,9	201,22	13,68
Węgry	217,28	202,11	15,17
Litwa	300,93	260,92	40,02
Wielka Brytania	272,51	244,86	27,65

* na 100 000 osób, współczynniki standaryzowane ze względu na wiek.

2.5 Przebieg choroby

Rak gruczołu krokowego powstaje pierwotnie w obwodowej strefie gruczołu krokowego. Najczęściej ma charakter wieloogniskowy. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór gruczołu krokowego jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. Już w początkowej fazie rozwoju raka gruczołu krokowego można wyróżnić trzy frakcje komórek nowotworowych:³²

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

W inwazyjnej fazie choroby guz nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonерwowych. Rozprzestrzenianie komórek nowotworowych zachodzi drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Naciekanie RGK może doprowadzić do zajęcia szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstania wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu 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). 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.⁵⁵

Po rozpoczęciu leczenia hormonalnego uzyskuje się kontrolę procesu nowotworowego, trwającą średnio około dwóch lat, po czym dochodzi do ponownego wzrastania tkanki nowotworowej. Progresję choroby nowotworowej podczas hormonoterapii można rozpoznać, jeśli w badaniach obrazowych ujawniło się jakiegokolwiek nowe ognisko przerzu-

toż e. **Rozpoznanie progresji u chorego leczonego hormonalnie uważa się zwykle za jednoznaczne z rozpoznaniem raka hormonoopornego (HRPC).**³²

Oszacowano, że u 55%-65% mężczyzn z RGK rozwija się postać przerzutowa choroby. Ponad 90% chorych z przerzutowym RGK początkowo odpowiada na leczenie hormonalne.³³

2.6 Rokowanie

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym, okres 5 lat przeżywa od 70% do 85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi od 50% do 75%.¹ U chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego, progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej (zazwyczaj po 18-36 miesiącach). Chorzy z zaawansowanym nowotworem miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem – od 1 roku do 3 lat.¹ W Polsce raka klinicznie ograniczonego do stercza rozpoznaje się w 66%, u pozostałych chorych nowotwór jest rozpoznawany w stadium zaawansowanym.³⁴

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

Skuteczność leczenia raka stercza w Polsce mierzona epidemiologicznym wskaźnikiem 5-letnich przeżyć jest nadal mniejsza od oczekiwanej. W latach 1987-1990 wskaźnik ten dla mężczyzn chorujących na raka gruczołu krokowego zamieszkałych w Krakowie wynosił 30,6%.³⁶

Przyczyną tego może być niska świadomość społeczna dotycząca wieku, w jakim należy rozpocząć wykonywanie badań profilaktycznych dla wczesnego wykrycia raka stercza.³⁷

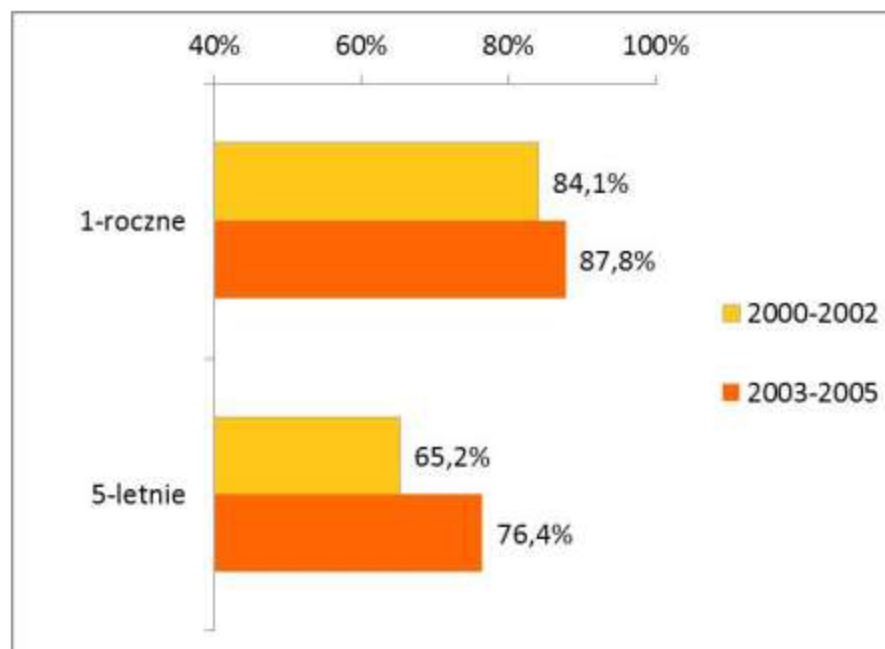
Według autorów *European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer*, screenin-
gowe badanie PSA zmniejsza śmiertelność o co najmniej 20%.³⁸

W badaniu EUROCORE-4 odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na RGK rozpoznanego
w latach 1995-1999 wyniósł w Polsce 60,5% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań),
a średnia w krajach europejskich miała wartość 76,4%.⁵⁵

Głównym czynnikiem ryzyka jest wiek. Według danych Zakładu Epidemiologii i Prewen-
cji Nowotworów na rok 2006, średni czas przeżycia w grupie chorych w wieku 15-99 lat
zdiagnozowanych w latach 1999-2002 wynosił 8 lat. Względny wskaźnik przeżycia w tej
grupie chorych wynosił 52,6%.³⁹

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano raka stercza w latach 2000-2002 1-roczone
wskaźniki przeżyć wynosiły 84,1%; w kolejnym okresie (diagnoza w latach 2003-2005)
wskaźnik ten uległ poprawie do 87,8%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotw-
orami gruczołu krokowego w ciągu pierwszej dekady XXI znacząco poprawiły się: z
65,2% do 76,4% (patrz Ryc. 8).²⁶ Najniższy wskaźnik zaobserwowany w województwie
lubuskim (43,6%) różni się od najwyższego zanotowanego w województwie mazowiec-
kim (77,4%) o 34 punkty procentowe.⁴⁰ Wskaźniki przeżyć obserwowanych i wzglę-
dnych według wieku pacjentów w chwili rozpoznania (chorzy w wieku 15-99 lat zdiagno-
zowani w latach 2000-2002) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Ryc. 8. Wskaźniki 1-roczych i 5-letnich przeżyć względnych u chorych na nowotwory gruczołu
krokowego w Polsce.**²⁶



Tab. 8. Wskaźniki przeżyć obserwowanych i względnych według wieku pacjentów w chwili rozpoznania (chorzy w wieku 15-99 lat zdiagnozowani w latach 2000-2002).⁴¹

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

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

Rak gruczołu krokowego oporny na leczenie hormonalne jest chorobą heterogeniczną. Poszczególne grupy chorych różnią się medianą czasu przeżycia, co zobrazowano w poniższej tabeli.

Tab. 9. Średnie przeżycie chorych z HRPC.⁴

Charakterystyka chorego	Oszacowane przeżycie - zakres (miesiące)
bezobjawowy wzrost PSA	
brak przerzutów	20-36
przerzuty minimalne (ograniczone)	18-27
przerzuty rozległe	9-12
objawowy wzrost PSA	
przerzuty minimalne (ograniczone)	14-16
przerzuty rozległe	9-12

2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie RGK określa się na podstawie biopsji przezodbytnicznej stercza wykonanej pod kontrolą TRUS. Zasadniczymi wskazaniami do jej wykonania są: podejrzenie raka na podstawie badania *per rectum* i zwiększenie stężenia PSA w surowicy.⁴

U części chorych RGK można wykryć na podstawie badania palcem przez odbytnicę (badanie *per rectum*). Wartość diagnostyczna badania palcem przez odbytnicę, zalecana u wszystkich mężczyzn > 50. roku życia, jest ograniczona i zależy w dużym stopniu od doświadczenia badającego.⁵⁵

Ryzyko wystąpienia RGK w zależności od stężenia swoistego antygenu sterczowego przedstawiono w poniższej tabeli. PSA jest protezą serynową podobną do kalikreiny, produkowaną prawie wyłącznie przez nabłonek gruczołowy stercza, nie jest jednak swoistym markerem dla RGK - wzrost jego stężenia występuje również m.in. u chorych na łagodny rozrost stercza lub z zapaleniem stercza. Poziom PSA w surowicy jest parametrem ciągłym: im wyższa wartość, tym bardziej prawdopodobne jest istnienie RGK; nie ma powszechnie akceptowanego poziomu odcięcia lub górnej granicy normy. Za prawidłowe często przyjmuje się wartości PSA <2-3 ng/ml u młodych mężczyzn. Nie zaleca się rutynowego wykonywania badań przesiewowych PSA w celu wykrycia raka gruczołu krokowego.⁴

Tab. 10. Ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego w zależności od poziomu PSA w krwi.⁴

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

Złotym standardem jest badanie histologiczne wycinków pobranych metodą biopsji rdzeniowej pod kontrolą TRUS. Zgodnie z nowymi wytycznymi europejskimi w celu wstępnej diagnozy należy wykonać biopsję od 10 do 12 rdzenie pod kontrolą USG.⁴ Badanie histologiczne umożliwia również ocenę złośliwości wg skali Gleasona.[§]

Po rozpoznaniu RGK na podstawie biopsji, należy określić stopień zaawansowania choroby według kryteriów klasyfikacji *Tumour Node Metastasis*. Ocenę zaawansowania przeprowadza się na podstawie badania palcem per rectum, wartości stężenia PSA w surowicy, TRUS oraz scyntygrafii kości, tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, zwłaszcza z użyciem cewki doodbytniczej.⁵⁵ Klasyfikacja zaawansowania miejscowego wg *Tumour Node Metastasis* (TNM) z 2017 r. (tj. 8-ma edycja) przedstawia się następująco:⁵⁹

GUZ PIERWOTNY

- TX - nie można ocenić guza pierwotnego;
- T0 - nie stwierdza się guza pierwotnego;
- T1 - guz klinicznie nieuchwytny (niewyczuwalny w badaniu per rectum, niewidoczny w badaniach obrazowych):
 - T1a - utkanie raka stanowi $\leq 5\%$ tkanki z przezcewkowej resekcji stercza - guz wykryty przypadkowo;
 - T1b - utkanie raka stanowi $> 5\%$ tkanki z TURP (przezcewkowa elektroresekcja stercza, ang. *transurethral resection of the prostate*) - guz wykryty przypadkowo;

[§] Polega ona na ocenie 2 typów utkania dominujących w preparatach histologicznych i przypisaniu każdemu z nich od 1 (najmniejszy stopień złośliwości histologicznej) do 5 punktów (stopień najwyższy). Przyznane punkty sumuje się (2-10), przy czym wynik ≤ 5 odpowiada małej złośliwości, 6-7 - umiarkowanej, a 8-10 - dużej. Ocenę wg skali Gleasona w chwili obecnej zapisuje się jako pełne wyrażenie matematyczne (np. 2+5 = 7), a nie jedynie jako sumę. Daje to pełniejszy obraz choroby.

- T1c - utkanie raka w materiale z biopsji igłowej (np. wykonanej z powodu zwiększonego stężenia PSA) w jednym lub dwóch płatach, ale guz niewyczuwalny palpacyjnie;
- T2 - guz wyczuwalny palpacyjnie i ograniczony do gruczołu krokowego:
 - T2a - utkanie raka zajmuje $\leq 50\%$ jednego płata;
 - T2b - utkanie raka zajmuje $> 50\%$ jednego płata (ale nie dotyczący drugiego płata);
 - T2c - guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego;
- T3 - guz przekracza torebkę gruczołu krokowego (niezwiązany lub nie nacieka sąsiednich struktur):
 - T3a - guz przekracza torebkę gruczołu krokowego (po jednej lub obu stronach);
 - T3b - guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e).
- T4 - guz jest związany lub nacieka sąsiednie struktury inne niż pęcherzyki nasienne (np. zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnica, pęcherz moczowy, mięśnie dźwigacze i/lub ściana miednicy).

STAN OKOLICZNYCH WĘZŁÓW CHŁONNYCH

- NX (pNX) - nie oceniano regionalnych węzłów chłonnych (nie pobierano wycinków z regionalnych węzłów chłonnych do badania histopatologicznego).
- NO (pNO) - nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (w badaniu histopatologicznym).
- N1 (pN1) - stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (w badaniu histopatologicznym).

PRZERZUTY ODLEGŁE

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

2.8 Jakość życia

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

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

W 1994 r. WHO zdefiniowała jakość życia jako sposób postrzegania przez jednostkę jej pozycji w życiu w kontekście kultury i systemu wartości, w jakich żyje oraz w związku z jej indywidualnymi celami, oczekiwaniami i zainteresowaniami. Jakość życia zależna od stanu zdrowia jest zatem subiektywną oceną stanu zdrowia dokonywaną przez jednostkę, która obejmuje aktywność fizyczną, stan psychiczny i wypełnianie ról społecznych.^{42,43}

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

Rak stercza i jego leczenie wywierają wpływ na funkcje seksualne oraz oddawanie moczu.⁴⁴ Przykładowo, ryzyko wystąpienia impotencji w odległym czasie może dotyczyć ok. 40% chorych leczonych za pomocą radioterapii.⁴⁵ Problem jest szczególnie istotny w grupie chorych aktywnych seksualnie, co dodatkowo wpływa na obniżenie jakości życia.^{46,47}

Wśród pacjentów Centrum Onkologii w Bydgoszczy leczonych od sierpnia do grudnia 2006 r. przeprowadzono badanie prospektywne.⁴⁵ Badaniem objęto 26 mężczyzn z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w wieku 53-86 lat, poddanych radykalnej radioterapii. Dokonano całkowitej oceny jakości życia, uwzględniając ogólny stan zdrowia i ogólną jakość życia. Przed leczeniem zdecydowana większość chorych określała stan zdrowia na poziomie 5 pkt., a co 5. chory - na poziomie 3 i 4 pkt. (1 pkt. oznaczał bardzo zły, a 7 pkt. doskonały stan zdrowia). Pod koniec radioterapii ocena stanu zdrowia istotnie statystycznie obniżyła się. Na 5 pkt. określał stan zdrowia już co 3 chory, a 3 i 4 punkty wskazywała połowa mężczyzn. Jakość życia oceniano również w skali 7-stopniowej. Przed radioterapią na poziomie 5 lub więcej punktów określała jakość życia ponad połowa chorych, natomiast pod koniec terapii odsetek osób wskazujących na co najmniej 5 punktów w skali oceny zmniejszył się, ale wynik nie był istotny statystycznie.

Wyniki publikacji Herr 1997, w której zebrano badania dotyczące objawów choroby wpływających bezpośrednio na ocenę jakości życia u chorych z RGK po leczeniu raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu, wskazują, że największy wpływ na jakość życia u chorych w zaawansowanym stadium raka gruczołu krokowego mają ból, zmęczenie i problemy związane z oddawaniem moczu.⁴⁸ Chorzy leczeni terapią hormonalną lub miejscową mieli istotnie statystycznie więcej problemów seksualnych niż chorzy nieleczeni. Pacjenci odczuwający większy ból i inne dolegliwości fizyczne doświadczali więcej stresu i zmęczenia emocjonalnego.

W badaniu Reeve 2009 oceniano wpływ nowotworów na jakość życia związaną ze zdrowiem u chorych powyżej 65 roku życia w Stanach Zjednoczonych.⁴⁹ Wśród badanych chorych było 436 z rakiem gruczołu krokowego niezależnie od stadium zaawansowania nowotworu. Oceny jakości życia dokonano za pomocą kwestionariusza SF-36 (ang. *the Short Form – 36 Health Survey Questionnaire*), będącego standaryzowaną ankietą służącą do mierzenia HRQL.

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

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

Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, PRF, BP i GH) składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (ang. *physical component summary*, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (ang. *mental component summary*, MCS).^{50,51,52,53} Wyższa punktacja końcowa oznacza lepsze zdrowie.

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

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

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

** Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tab. 11. Zmiana sumarycznej komponenty fizycznej i psychicznej w grupie chorych na raka stercza (Reeve 2009).⁴⁹

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

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

Wyniki badania Reeve 2009 potwierdzają istotny statystycznie spadek w ocenie zdrowia fizycznego i psychicznego wśród chorych na raka gruczołu krokowego w porównaniu ze zdrową kontrolą.⁴⁹

Leczenie chorych na HRPC jest trudne i wymaga podejścia interdyscyplinarnego. Wyleczenie jest możliwe jedynie w przypadku raka ograniczonego do stercza (leczenie radykalne).³² Celem leczenia chorego na nieuleczalną chorobę nowotworową oprócz polepszenia komfortu życia chorego jest przede wszystkim wydłużenie przeżycia całkowitego chorych oraz wydłużenie czasu do progresji choroby.

2.9 Postępowanie terapeutyczne w raku gruczołu krokowego opornym na kastrację

Sposób leczenia raka gruczołu krokowego jest uzależniony od stopnia zaawansowania, stanu ogólnego i wieku chorego, stopnia złośliwości, stężenia PSA oraz przewidywanego czasu przeżycia naturalnego. Leczenie radykalne (chirurgiczne lub radioterapia) ma zastosowanie głównie u chorych z rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego, przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego nie krótszym niż 10 lat.¹

W Polsce przyjęto wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *European Association of Urology*, EAU) postępowania w RGK. W 2011 roku wydano polskie opracowanie wytycznych postępowania u chorych na raka stercza Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2010 r.⁵⁴ Dostępne są również aktualizowane zalecenia Polskiej Unii Onkologii. Obecna aktualizacja tych zaleceń, dotycząca nowotworów układu mo-

czow o-płciowego, powstała w roku 2013⁵⁵ i opiera się na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (z 2011 r.).

Obecnie dostępne są nowsze zalecenia EAU, stworzone wspólnie z Europejskim Towarzystwem Radioterapii Onkologicznej (ang. *European Society for Radiotherapy & Oncology*, ESTRO), Europejskim Towarzystwem Radiologii Urogenitalnej (ang. *European Society of Urogenital Radiology*, ESUR) i Międzynarodowym Towarzystwem Onkologii Geriatrycznej (ang. *International Society of Geriatric Oncology*, SIOG), zaktualizowane w marcu 2017 r. (brak jest dostępnego tłumaczenia na język polski).^{4,56}

W poniższej tabeli przedstawiono wytyczne leczenia CRPC – bardziej szczegółowo przedstawiono zalecenia dotyczące II linii leczenia CRPC po DOC.

W leczeniu CRPC w II linii po wcześniejszym leczeniu DOC zalecane są: kabazytaksel, abirateron, enzalutamid i rad-223 (rad nie jest jedynie wymieniany w wytycznych polskich z 2013 r.). Poza ograniczeniem stosowania dla radu-223 (stosowany jest u chorych z objawowymi przerzutami do kości, bez przerzutów do trzewi, a więc w wąskiej populacji pacjentów), ograniczenie pojawia się również dla CAB w wytycznych Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*, NICE). Ograniczenie dla CAB w wytycznych NICE odnosi się do stopnia sprawności wg ECOG 0-1 (Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej, ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) i wcześniejszej dawki łącznej DOC ≥ 225 mg/m² (ta druga kwestia poruszana jest również w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej - PTOK 2013). W pozostałych wytycznych brak jest ograniczeń w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego dla CAB. Pomimo tego nie ma wskazania w wytycznych preferencji w odniesieniu do którejś terapii. **Zgodnie z najnowszymi zaleceniami połączonymi towarzystw europejskich i międzynarodowych (EAU, ESTRO, ESUR, SIOG) nie można sformułować jednoznacznego zalecenia dotyczącego najbardziej skutecznego leku w leczeniu II linii (tj. terapii hormonalnej, chemioterapii lub radu-223), ponieważ nie istnieją wyraźne czynniki predykcyjne.** Należy nadal oferować terapię przedłużającą przeżycie, tj. kabazytaksel, abirateron, enzalutamid, rad-223. Podstawowa decyzja na temat leczenia mCRPC w drugiej linii powinna uwzględniać stan sprawności przed leczeniem, choroby współistniejące i nasilenie choroby.

W wytycznych, w których wymieniono leczenie kolejnej linii (po DOC; Narodowa Kompleksowa Sieć Nowotworowa, ang. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) i EAU/ESTRO/ESUR/SIOG; patrz tabela poniżej), w ramach leczenia III linii znalazły się: **ABI, ENZ, CAB, rad-223** (wymieniony tylko w NCCN 2018). Poza RAD stosowanym w przypadku objawowych przerzutów do kości nie ma wskazania w wytycznych preferencji w odniesieniu do którejś terapii.

Zgodnie z większością wytycznych przed DOC mogą być również stosowane ABI i ENZ.

Tab. 12. Wytyczne postępowania w CRPC.

Wytyczne	Zalecenia
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2013	<p>U chorych z objawowymi przerzutami ograniczonymi tylko do kości w przebiegu raka opornego na kastrację izotop ^{223}Ra [do lutego 2013 r. preparat został zarejestrowany tylko przez <i>Food Drug Administration</i> (FDA)] wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz opóźnienie wystąpienia tak zwanych niepożądanych zdarzeń kosztnych w porównaniu z placebo.</p> <p>Chemioterapia jest wykorzystywana wyłącznie u chorych z przerzutowym RGK opornym na kastrację. Dostępne są 3 leki cytotoksyczne o udowodnionej skuteczności: mitoksantron, docetaksel i kabazytaksel. Cele paliatywnej chemioterapii obejmują wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel).</p> <p>Mitoksantron w dawce 12 mg/m² i.v. co 3 tygodnie w połączeniu z prednizonem w dawce 2 razy 5 mg p.o. na stałe był pierwszym lekiem, dla którego wykazano efekt paliatywny w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych i poprawy jakości życia (jednak nie stwierdzono wpływu na czas przeżycia).</p> <p>Docetaksel stosowany co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m² i.v. łącznie z prednizonem w dawce 2 razy 5 mg p.o. na stałe w porównaniu z mitoksantronem podawanym łącznie z prednizonem łagodzi dolegliwości bólowe u większej liczby chorych, częściej wpływa na poprawę jakości życia i wydłuża czas przeżycia ogólnego (mediany: 19 i 16 miesięcy). Leczenie docetaksem jest stosunkowo dobrze tolerowane — gorączka neutropeniczna występuje z częstością około 3%, a małopłytkowość 3. lub 4. stopnia — tylko 1%. Problemem klinicznym może być polineuropatia dotycząca około 30% chorych. Docetaksel stanowi obecnie standard leczenia opornego na kastrację przerzutowego RGK — o ile nie występuje progresja, podaje się zwykle nie więcej niż 6–8 cykli co 3 tygodnie.</p> <p><u>W drugiej linii leczenia u chorych wcześniej otrzymujących docetaksel</u> można rozważyć stosowanie innego taksoidu, kabazytakselu, w dawce 25 mg/m² i.v. co 3 tygodnie, skojarzonego z prednizonem, co wydłuża czas przeżycia ogólnego w porównaniu z terapią mitoksantronem i prednizonem (mediany: 15 wobec 12 miesięcy). Lek nie jest jednak skuteczny u chorych, którzy wcześniej otrzymali mniej niż 225 mg/m² docetakselu (tzn. mniej niż 3 cykle). Objawy niepożądane występują częściej u chorych leczonych kabazytaksem — około 5% z nich umiera z powodu powikłań. Nie są dostępne dane dotyczące jakości życia chorych leczonych kaba-</p>

Wytyczne	Zalecenia
	<p>zytakselem.[^]</p> <p>Chorzy z opornym na kastrację przerzutowym RGK mogą też odnieść korzyść z zastosowania nowych leków hormonalnych. Należą do nich abirateron, będący inhibitorem CYP17 (enzym biorący udział w syntezie androgenów), i enzalutamid (antyandrogen nowej generacji, który poza blokowaniem samego receptora androgenowego hamuje także jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA).</p> <p>U chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami, <u>leczonych wcześniej docetakselem</u>, abirateron wydłuża w porównaniu z placebo czas przeżycia chorych (mediana: 15,8 wobec 11,2 miesiąca), zmniejsza dolegliwości bólowe i opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kosztownych. Toksyczność nie stanowi na ogół problemu istotnego klinicznie. Lek stosuje się doustnie w dawce 1000 mg dziennie, w połączeniu z typową dawką prednizonu.</p> <p>Enzalutamid w porównaniu z placebo u chorych <u>wcześniej leczonych docetakselem</u> wydłużył czas przeżycia całkowitego (mediana: 18,4 i 13,6 miesiąca) oraz wpłynął na poprawę jakości życia i opóźnienie powstawania niepożądanych zdarzeń kosztownych. Lek został zarejestrowany przez FDA w 2012 roku, a w kwietniu 2013 CHMP (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>) zarekomendował <i>European Medicines Agency</i> rejestrację leku. Stosowanie enzalutamidu nie wymaga substytucji kortykosteroidowej.</p>
<p><i>European Association of Urology/ European Society for Radiotherapy & Oncology/European Society of Urogenital Radiology/International Society of Geriatric Oncology, EAU/ESTRO/ESUR/SIOG 2017⁴⁵⁶</i></p>	<p>Nie można sformułować jednoznacznego zalecenia dotyczącego wyboru <u>leku I rzutu</u>. Należy leczyć chorych z mCRPC lekami przedłużającymi przeżycie. Podstawą wyboru leczenia pierwszego rzutu jest stan sprawności, objawy, choroby współistniejące, lokalizacja i nasilenie choroby (możliwe leki w porządku alfabetycznym: abirateron, docetaksel, enzalutamid, rad-223, sipuleucel-T).</p> <p>W przypadku chorych mCRPC kwalifikujących się do terapii cytotoksycznej, stosować docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tyg.</p> <p><u>Druga linia leczenia mCRPC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel, • abirateron, • enzalutamid, • rad (zarówno u chorych leczonych i nieleczonych wcześniej DOC).

Wytyczne	Zalecenia
	<p>Nie można sformułować jednoznacznego zalecenia dotyczącego najbardziej skutecznego leku w leczeniu II linii (tj. terapii hormonalnej, chemioterapii lub rad-223), ponieważ nie istnieją wyraźne czynniki predykcyjne. Należy nadal oferować terapie przedłużające przeżycie, tj. kabazytaksel, abirateron, enzalutamid, rad-223. Podstawowa decyzja na temat leczenia mCRPC w drugiej linii powinna uwzględniać stan sprawności przed leczeniem, choroby współistniejące i nasilenie choroby.</p> <p>Wybór <u>kolejnej linii leczenia</u> mCRPC, tj. po DOC i jednej linii leczenia hormonalnego, jest jeszcze nieokreślony. Właściwymi opcjami wydają się zarówno enzalutamid lub abirateron, jak i kabazytaksel (pomimo niższego poziomu dowodów).</p>
<p><i>European Society for Medical Oncology, ESMO 2015^{57,58}</i></p>	<p>Pierwsza linia leczenia CRPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abirateron, • docetaksel, • enzalutamid, • rad-223 • sipuleucel-T. <p><u>Druga linia leczenia CRPC (po DOC; I, A*):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • abirateron, • kabazytaksel, • enzalutamid, • rad-223 (bez przerzutów do trzewi)
<p><i>National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2018^{**},⁵⁹</i></p>	<p>1a) CRPC bez przerzutów do trzewii (<u>1. linia</u>): ABI+PRE, DOC, ENZ, rad-223, badanie kliniczne, inna wtórna terapia hormonalna.</p> <p>2a) CRPC bez przerzutów do trzewii <u>po leczeniu ABI/ENZ</u>: DOC, rad-223 (w przypadku objawowych przerzutów do kości), pembrolizumab (MSI-H/dMMR), ABI (jeżeli wcześniej nie stosowany), ENZ (jeżeli wcześniej nie stosowany), sipuleucel-T (jeżeli wcześniej nie stosowany), badanie kliniczne, inna wtórna terapia hormonalna, najlepsze leczenie w spomagające (ang. <i>best supportive care</i>, BSC).</p> <p>2b) CRPC bez przerzutów do trzewii <u>po leczeniu DOC</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABI+PRE (kategoria 1), • kabazytaksel (kategoria 1),

- **enzalutamid** (kategoria 1),
- **rad-223** w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1),
- pembrolizumab (MSI-H/dMMR; kategoria 2B),
- sipuleucel-T (jeżeli wcześniej nie stosowany),
- badanie kliniczne,
- do rozważenia ponowne leczenie DOC,
- MIT+PRE,
- inna wtórna terapia hormonalna,
- najlepsze leczenie w spomagające.

3) W przypadku progresji po 2a lub 2b (3. linia):

- jeżeli wcześniej nie były stosowane: ABI+PRE (kategoria 1), ENZ (kategoria 1), **CAB** (kategoria 1), rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1), MIT+PRE, pembrolizumab (MSI-H/dMMR; kategoria 2B);
- badanie kliniczne;
- powtórne leczenie DOC;
- inna wtórna terapia hormonalna;
- najlepsze leczenie w spomagające.

1b) CRPC z przerzutami do trzewii i stwierdzonym rakiem gruczołowym w biopsji (1. linia): DOC (kategoria 1), ENZ (kategoria 1), ABI+PRE, badanie kliniczne, MIT+PRE, inna wtórna terapia hormonalna. Następnie w przypadku progresji:

2a) chorzy wcześniej leczeni ENZ/ABI: DOC (kategoria 1), ABI+PRE (jeżeli wcześniej nie stosowany), ENZ (jeżeli wcześniej nie stosowany), pembrolizumab (MSI-H/dMMR; kategoria 2B), badanie kliniczne, inna wtórna terapia hormonalna, najlepsze leczenie w spomagające;

2b) chorzy wcześniej leczeni DOC:

- **ABI+PRE** (kategoria 1),
- **ENZ** (kategoria 1),
- **CAB** (kategoria 1),
- pembrolizumab (MSI-H/dMMR; kategoria 2B),
- badanie kliniczne,

Wytyczne	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none">• ponowne leczenie DOC,• MIT+PRE,• inna wtórna terapia hormonalna,• najlepsze leczenie w spomagające. <p>Komentarz (ABI,ENZ, CAB, rad-223):</p> <p>U chorych z CRPC po docetakselu wykazano w badaniach RCT, że ENZ i ABI+PRE wydłużają przeżycie, dlatego otrzymują kategorie 1.</p> <p>U chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia DOC albo nie tolerują leczenia DOC, powinno rozważyć się leczenie CAB+sterydem, w oparciu o ostatnie wyniki badań: CAB był związany z mniejszymi odsetkami neuropatii obwodowej w porównaniu do DOC, szczególnie w dawce 20 mg/m² (12% vs 25%) i może być odpowiedni dla chorych z łagodną neuropatią obwodową.</p> <p>Chorzy z mCRPC z progresją po DOC powinni być zachęceni do udziału w badaniach klinicznych. Jednakże, dla CAB w skojarzeniu ze sterydem wykazano przedłużenie przeżycia całkowitego, PFS oraz odpowiedzi PSA i radiologicznej w porównaniu z MIT+PRE i FDA zatwierdziło to połączenie w II linii leczenia po DOC. Do terapii należy kwalifikować chorych bez ciężkiej neuropatii i z właściwym funkcjonowaniem wątroby, nerek i szpiku kostnego, biorąc pod uwagę wysokie ryzyko neutropenii i innych efektów ubocznych w tej populacji, z uwzględnieniem profilaktycznych podań czynników pobudzających wzrost granulocytów.</p> <p>W badaniu PROSELICA wykazano, że CAB 20 mg/m² co 3 tyg. ma mniejszą toksyczność (gorączka neutropeniczna, biegunka i zmęczenie występują rzadziej) niż CAB 25 mg/m² co 3 tyg., istotnie mniejszy odsetek odpowiedzi PSA, mniejszy, ale nie istotnie statystycznie odsetek odpowiedzi radiologicznych, nieistotnie statystycznie krótsze PFS i OS. Początkowa dawka CAB może wynosić 20 lub 25 mg/m² u chorych z mCRPC z progresją pomimo wcześniejszej chemioterapii DOC. CAB w dawce 25 mg/m² (ze sterydem) może być rozważany u chorych w lepszym stanie zdrowia, jeżeli są gotowi podjąć bardziej agresywne leczenie.</p> <p>Dla radu-223 wykazano przedłużenie przeżycia u chorych z CRPC i objawowymi przerzutami do kości, ale nie do trzewii. Nie powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, potencjalnego addytywnego działania mielosupresyjnego, chyba że w badaniu klinicznym.</p>

National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE 2018⁶⁰

Opcje przed chemioterapią: ABI lub ENZ.

1. linia chemioterapii: w leczeniu przerzutowego HRPC zalecany jest docetaksel, jeżeli stan ogólny chorych wg skali Karnofskiego oceniony został na co najmniej 60%. Leczenie docetakselom powinno zostać przerwane, jeżeli:

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

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

Opcje po DOC (tj. 2. linia chemioterapii):

Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany jako opcja leczenia mHRPC u chorych, u których nastąpiła progresja leczenia w trakcie lub po DOC, jedynie jeżeli:

- chorzy ze stopniem sprawności wg ECOG 0-1 (pracownicy służby zdrowia powinni wziąć pod uwagę wszelkie fizyczne, sensoryczne lub edukacyjne trudności, lub problemy z komunikacją, które mogą wpłynąć na status wydajności ECOG i wprowadzić wszelkie zmiany, które uznają za stosowne.),
- chorzy otrzymali $\geq 225\text{mg}/\text{m}^2$ DOC,
- leczenie CAB zostanie zatrzymane w przypadku progresji choroby lub po maksymalnie 10 cyklach (zależnie od tego, co wystąpi jako pierwsze).

Dodatkowo CAB jest zalecany jedynie jeżeli:

- CAB zostanie dostarczony ze zniżką zgodnie z ustalonym PAS,
- NHS nabędzie CAB zgodnie z umową w formie: wcześniej przygotowanych worków do infuzji dożyłnej lub w fiolkach po obniżonej cenie, która obejmuje zniżkę odzwierciedlającą średni koszt utraconej części dawki (ang. *wastage*) na pacjenta.

Enzalutamid jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako opcja leczenia mHRPC u osób dorosłych, u których choroba uległa progresji podczas lub po che-

Wytyczne	Zalecenia
	<p data-bbox="699 275 1385 338">mioteraapii zawierającej docetaksel, tylko jeśli producent dostarczy ENZ z uwzględnieniem rabatu uzgodnionego w PAS.</p> <p data-bbox="699 365 1401 461">Abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany jako opcja leczenia mHRPC u dorosłych chorych, jedynie jeżeli:</p> <ul data-bbox="746 488 1377 640" style="list-style-type: none">• nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu jednym schematem zawierającym DOC;• producent zapewnia abirateron zgodnie z porozumieniem uzgodnionym z NHS. <p data-bbox="699 667 1401 904">Rad-223 jest opcją leczenia HRPC u chorych z objawowymi przerzutami do kości i bez przerzutów do trzewii u dorosłych chorych, jedynie jeżeli: otrzymali wcześniej DOC lub nie kwalifikowali się do leczenia DOC albo mieli przeciwwskazania do leczenia DOC. Rad-223 jest zalecany tylko jeśli producent dostarczy ENZ z uwzględnieniem rabatu uzgodnionego w PAS.</p>

MIT – mitoksantron; PAS – porozumienia podziału ryzyka zawierane w Wielkiej Brytanii (ang. *patient access scheme*); PRE – prednizon/prednizolon.

^ Obecnie dostępne są już dane na temat jakości życia chorych leczonych CAB (patrz Analiza kliniczna);

* cyfry rzymskie (I-V) podane w nawiasach dotyczą poziomu dowodów, a litery (A-D) stopni zalecenia używanych przez autorów wytycznych (patrz Aneks);

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

3 Populacja (P)

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej, co odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu dla kabazytaskelu i populacji badania klinicznego TROPIC.

W ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”^{B1} finansowane są:

- 1) octan abirateronu przed stosowaniem chemioterapii w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami z progresją choroby, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (pozostałe kryteria leczenia patrz Załącznik B.56 do Obwieszczenia MZ);
- 2) octan abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu (pozostałe kryteria leczenia patrz Załącznik B.56 do Obwieszczenia MZ);
- 3) enzalutamid w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu (pozostałe kryteria leczenia patrz Załącznik B.56 do Obwieszczenia MZ);
- 4) dichlorek radu Ra-223 w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją nowotworu po leczeniu DOC lub z przeciwwskazaniami do zastosowania DOC i brakiem przerzutów do narządów trzewnych, ale z przerzutami do kości (pozostałe kryteria leczenia patrz Załącznik B.56 do Obwieszczenia MZ).

Abirateron w analizowanym wskazaniu refundowany jest od 1 stycznia 2014 r., podczas gdy enzalutamid i rad (oraz abirateron w opcji przed chemioterapią, a więc w innym wskazaniu niż analizowane w niniejszej analizie) dopiero od 1 listopada 2017 r. W związku z tym obecnie w praktyce klinicznej w Polsce u chorych z CRPC leczonych wcześniej DOC stosowany jest głównie abirateron i dostępne są dane sprzedażowe (liczba sprzedanych opakowań i łączna wartość refundacji) dla tego leku z zeszłych lat.^{B4} W przypadku pozostałych refundowanych opcji leczniczych, enzalutamidu i radu, w związku z tym, że dostępne są one od niedawna na liście refundacyjnej, wzrasta świadomość wśród lekarzy o dostępności tych refundowanych terapii i ich sprzedaż z czasem powinna się ustabilizować — na chwilę obecną brak jest możliwości wiarygodnego określenia liczby chorych leczonych poszczególnymi terapiami po ustabilizowaniu udziałów poszczególnych schematów terapeutycznych w praktyce.

Z powodu braku spójnych danych epidemiologicznych dotyczących aktywnego leczenia II rzutu chorych z mHRPC (tj. po nieskutecznej terapii docetakselem), szacowanie wielkości populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia kabazytakselem, przyjęto na podstawie danych na temat liczby chorych z RGK (ICD-10 C.61) leczonych octanem abirateronu (ABI) uzyskanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ, najbardziej wiarygodne dane na dzień złożenia wniosku).^{B1} Liczba chorych leczonych ABI, refundowanym

od 1 stycznia 2014 r. w ramach programu lekowego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, zestawiona w poniższej tabeli, może zatem odpowiadać analizowanej populacji wyjściowej, tj. liczbie chorych z CRPC z progresją choroby po DOC kwalifikujących się do leczenia kolejnej linii (założenie upraszczające). **Przyjęte do obliczeń w niniejszej analizie dane stanowią aktualnie najbardziej wiarygodne źródło danych epidemiologicznych.**

Rok	Chorzy leczeni ABI
████	████
████	████
████	████
████	████

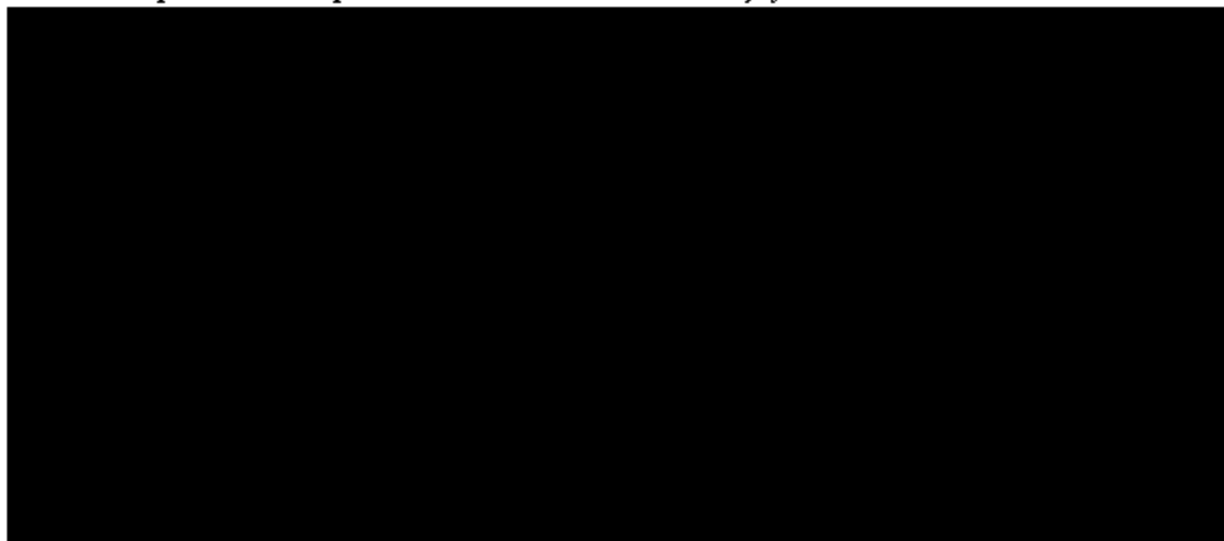
Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano na podstawie trendu logarytmicznego („logarytmiczna linia trendu to optymalnie dopasowana linia krzywa, która jest najbardziej użyteczna wówczas, gdy szybkość zmian danych szybko rośnie lub maleje, a następnie stabilizuje się”,⁶² co ma miejsce w naszym przypadku, tj. w przypadku wchodzenia nowego leku na rynek) w ramach wariantu podstawowego analizy (dane dostępne za niepełny rok 2017 zwiększono proporcjonalnie do liczby miesięcy na cały rok; patrz poniższy rysunek). W wariacie minimalnym analizy również użyto trendu logarytmicznego, ale przy wykorzystaniu niezmienionych danych dostępnych za niepełny rok 2017 (założono, że od września 2017 r. do końca roku 2017 do programu nie wchodzili już nowi pacjenci leczeni ABI). W wariacie maksymalnym analizy liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano na podstawie trendu wykładniczego (dane dostępne za niepełny rok 2017 zwiększono proporcjonalnie do liczby miesięcy na cały rok; „wykładnicza linia trendu jest krzywą, która jest najbardziej przydatna wówczas, gdy dane rosną lub maleją z rosnącą szybkością”;⁶² wartości uzyskane w wyniku zastosowania trendu wykładniczego były dużo większe niż w przypadku trendu wykładniczego – bardziej wiarygodne wydaje się, że po 4 latach od wprowadzenia ABI do programu leczenia raka gruczołu krokowego włączono już możliwych do leczenia chorych i liczba ta powinna się stabilizować, poza tym procentowy wzrost liczby chorych w kolejnych latach w przypadku zastosowania trendu logarytmicznego jest bardziej zbliżony do procentowego wzrostu liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego w kolejnych latach

po 2010 r. zgodnie z danymi epidemiologicznymi Krajowego Rejestru Nowotworów²⁹ – patrz tab. 2 w rozdz. 2.4 w analizie problemu decyzyjnego: [REDACTED]

[REDACTED] Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2018.).

Tak oszacowana populacja odpowiada rocznej liczebności wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Ryc. 9. Liczba chorych na oporne na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu w kolejnych latach.



Źródło: liczba chorych leczonych ABI w latach 2014-2017 (dane dostępne za niepełny rok 2017 zwiększono proporcjonalnie do liczby miesięcy na cały rok) uzyskane od NFZ ekstrapolowane na kolejne lata za pomocą trendu logarytmicznego.

Ze względu na zapisy ustawy refundacyjnej,⁶⁸ w której przewidziano jedynie maksymalny czas procedowania wniosku, trudno jest jednoznacznie przewidzieć, kiedy dokładnie zakończony zostanie proces refundacyjny. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Liczbę chorych przyjętą w kolejnych latach analizy zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 14. Prognoza liczba chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu w kolejnych latach.

Rok	W. podstawowy*	W. minimalny**	W. maksymalny***
sytuacja obecna (2018)	████	████	████
I rok analizy	████	████	████
II rok analizy	████	████	████

* wariant podstawowy - dane prognozowane za pomocą trendu logarytmicznego (dane za 9 mies. 2017 r. powiększone proporcjonalnie na 12 mies.); ** wariant minimalny - dane prognozowane za pomocą trendu logarytmicznego (dane za 9 mies. 2017 r. niepowiększone); *** wariant maksymalny - dane prognozowane za pomocą trendu wykładniczego (dane za 9 mies. 2017 r. powiększone proporcjonalnie na 12 mies.).

3.1 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populację chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu oszacowano na (wariant podstawowy analizy; patrz rozdz. 3):

██
██
██

Chorzy ci obecnie mają do wyboru 3 leki finansowane w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, tj. octan abirateronu, enzalutamid i dichlorek radu Ra-223 (scenariusz istniejący). W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla kabazytakselu, nastąpi rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla tych chorych o CAB (scenariusz nowy).

Zgodnie z Analizą Weryfikacyjną AOTMiT (AWA) do zlecenia nr 015/2015 dla dichloru radu Ra-223⁶³ prognozowaną liczebność populacji chorych leczonych radem po terapii DOC (pominięto podgrupę chorych z przeciwwskazaniami do DOC niekwalifikujących się do rozpatrywanej w niniejszej analizie populacji docelowej) wyniosła 150 i 157 odpowiednio w dwóch pierwszych pełnych latach analizy po wprowadzeniu finansowania radu. W odniesieniu do oszacowanej populacji chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu udział radu wynosi zatem ok. ██████

Pozostałą liczbę chorych po (tj. po odjęciu udziału dla radu) podzielono pomiędzy ABI i ENZ po równo — założenie zgodne z opiniami eksperckimi przedstawionymi w AWA do zlecenia 008/2017.⁶⁴

Podsumowując, udział ABI, ENZ, RAD w scenariuszu istniejącym przedstawia się następująco: [REDACTED]

Powyższe udziały przyjęto zarówno dla scenariusza istniejącego w I i II roku analizy, jak i dla sytuacji obecnej, tj. w 2018 roku, pomimo dostępności danych sprzedażowych NFZ za okres styczeń-kwiecień 2018 r. ENZ i RAD po DOC oraz ABI przed DOC są obecne na liście refundacyjnej dopiero od listopada 2017 r. a ABI po DOC od stycznia 2014 r. W związku z tym obecnie w praktyce klinicznej w Polsce u chorych z CRPC leczonych wcześniej DOC stosowany jest głównie abirateron a ENZ i RAD dopiero od niedawna są na liście refundacyjnej w tym wskazaniu i nie osiągnęły jeszcze docelowej ustabilizowanej wielkości sprzedaży — na chwilę obecną brak jest możliwości wiarygodnego określenia liczby chorych leczonych poszczególnymi terapiami po ustabilizowaniu udziałów poszczególnych schematów terapeutycznych w praktyce. Założono, że leki te osiągną udział docelowy oszacowany w oparciu o analizy weryfikacyjne AOTMiT w roku 2018 i przyjęto ten udział dla całego roku 2018 (założenie upraszczające).

Udziały te zmienią się w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla kabazytakselu, którym zacznie być leczona część chorych obecnie leczona ABI, ENZ lub RAD. Docelowy udział kabazytakselu oszacowano w oparciu o odnalezione dane **opublikowane** dla kraju o podobnym dostępie do pozostałych opcji terapeutycznych (ABI, ENZ, RAD), tj. dane z Czech (dane Czeskiego Towarzystwa Onkologicznego dotyczące kosztów opieki medycznej w onkologii — analiza dostępnych danych populacyjnych i prognozy na 2018 r.), na 28% (zgodnie z prognozami Czeskiego Towarzystwa Onkologicznego w 2018 r. chorych leczonych CAB, ENZ, ABI i RAD w kolejnej linii leczenia RGK będzie odpowiednio: 75, 75, 60 i 60) — założono, że zostanie on osiągnięty w drugim roku analizy.⁶⁵ Udział w poprzednim roku, tj. w trakcie dochodzenia do udziału docelowego przyjęto na [REDACTED] Przyjęto założenie upraszczające, że po tylu samo chorych leczonych obecnie ABI, ENZ, RAD zmieni leczenie na CAB w analizie podstawowej (ang. *base case analysis*, BC; brak wiarygodnych danych na ten temat). W analizie wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) założono, że chorzy leczeni obecnie ABI, ENZ, RAD zmienią leczenie na CAB proporcjonalnie do obecnego udziału w rynku ABI, ENZ i RAD wg danych sprzedażowych NFZ (komunikat DGL za kwiecień 2018 r.⁶⁴).

Przyjęte w analizie udziały leków zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Udziały leków przyjęte w analizie w kolejnych latach.*

Rok	ABI	ENZ	RAD	CAB
sytuacja obecna (2018)	████	████	████	████
Scenariusz istniejący				
I rok analizy	████	████	████	████
II rok analizy	████	████	████	████
Scenariusz nowy (BC)				
I rok analizy	████	████	████	████
II rok analizy	████	████	████	████
Scenariusz nowy (SA)				
I rok analizy	████	████	████	████
II rok analizy	████	████	████	████

* udziały leków przyjęto w oparciu o: dla RAD AWA do zlecenia 015/2015, dla ABI i ENZ w oparciu o AWA do zlecenia 008/2017, dla CAB w oparciu o dane z Czech, tj. dane Czeskiego Towarzystwa Onkologicznego dotyczące kosztów opieki medycznej w onkologii (udział docelowy w drugim roku; opis w tekście) i założenie (udział w I roku) – przyjęto założenie upraszczające, że po tylu samo chorych leczonych obecnie ABI, ENZ, RAD zmieni leczenie na CAB w analizie podstawowej (brak wiarygodnych danych na ten temat). W analizie wrażliwości założono, że chorzy leczeni obecnie ABI, ENZ, RAD zmienią leczenie na CAB proporcjonalnie do obecnego udziału w rynku ABI, ENZ i RAD wg danych sprzedażowych NFZ (komunikat DGL za kwiecień 2018 r.^{B4}).

W poniższych tabelach zestawiono liczebność chorych w rozpatrywanych wariantach analizy. Do leczenia kabazytakselem w I i II roku analizy będzie kwalifikować się odpowiednio █████ chorych w wariantcie podstawowym analizy, █████ chorych w wariantcie minimalnym analizy oraz █████ chorych w wariantcie maksymalnym analizy.

Tab. 16. Liczba chorych przyjęta w analizie w kolejnych latach — wariant podstawowy*.

Rok	Łącznie**	ABI	EN Z	RAD	CAB
sytuacja obecna (2018)	■	■	■	■	■
Scenariusz istniejący					
I rok analizy	■	■	■	■	■
II rok analizy	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy (BC)					
I rok analizy	■	■	■	■	■
II rok analizy	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy (SA)					
I rok analizy	■	■	■	■	■
II rok analizy	■	■	■	■	■

* wariant podstawowy - dane prognozowane za pomocą trendu logarytmicznego (dane za 9 mies. 2017 r. powiększone proporcjonalnie na 12 mies.); ekstrapolowane dane NFZ dla ABI (patrz rozdz. 3).

Tab. 17. Liczba chorych przyjęta w analizie w kolejnych latach — wariant minimalny*.

Rok	Łącznie**	ABI	EN Z	RAD	CAB
sytuacja obecna (2018)	■	■	■	■	■
Scenariusz istniejący					
I rok analizy	■	■	■	■	■
II rok analizy	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy (BC)					
I rok analizy	■	■	■	■	■
II rok analizy	■	■	■	■	■

* wariant minimalny - dane prognozowane za pomocą trendu logarytmicznego (dane za 9 mies. 2017 r. niepowiększone); ekstrapolowane dane NFZ dla ABI (patrz rozdz. 3).

Tab. 18. Liczba chorych przyjęta w analizie w kolejnych latach — wariant maksymalny*.

Rok	Łącznie**	ABI	ENZ	RAD	CAB
sytuacja obecna (2018)	■	■	■	■	■
Scenariusz istniejący					
I rok analizy	■	■	■	■	■
II rok analizy	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy (BC)					
I rok analizy	■	■	■	■	■
II rok analizy	■	■	■	■	■

* wariant maksymalny - dane prognozowane za pomocą trendu wykładniczego (dane za 9 mies. 2017 r. powiększone proporcjonalnie na 12 mies.); ekstrapolowane dane NFZ dla ABI (patrz rozdz. 3).

4 Oceniana interwencja (I)

Analizowaną interwencją jest kabazytaksel (Jevtana®, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.) w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami.

4.1 Charakterystyka interwencji

Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).⁵⁶ Preparat występuje we fiolkach - 1,5 ml koncentratu zawierającego 60 mg kabazytakselu. W osobnej fiołce znajduje się rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji. Po wstępnym rozcieńczeniu całą objętością rozpuszczalnika, każdy ml roztworu zawiera 10 mg kabazytakselu.

Tab. 19. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego w wniosku w anym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Jevtana® (<i>cabazitaxel</i>) 60 mg koncentrat (1,5 ml, 1 fiołka) i rozpuszczalnik (4,5 ml, 1 fiołka) do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat) Nr pozwolenia w UE (kod EAN UCC nadany przez Urząd Rejestracji): EU/1/11/676/001 (5909990850501)
Kod ATC i nazwa grupy	leki przeciwnowotworowe, taksany (L01 CD04)
Substancja czynna	Kabazytaksel
Wskazanie rejestracyjne	Kabazytaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia chorych z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.
Wniosek w ane wskazanie	W leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej
Dawkowanie	Zalecana dawka preparatu wynosi 25 mg/m ² powierzchni ciała (pc.), podawana w 1-godzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie, w połączeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia. Dawkę należy zmodyfikować, jeśli u chorych pojawią się działania niepożądane (stopnie odnoszą się do klasyfikacji zdarzeń niepożądanych wg powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE 4.03) wymienione w poniższej tabeli. Jeśli u pacjentów nadal występują którekolwiek z opisanych działań niepożądanych po zastosowaniu dawki 20 mg/m ² pc., należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki do 15 mg/m ² pc. lub przerwanie leczenia kabazytakselem. Dane dotyczące pacjentów stosujących dawkę mniejszą niż 20 mg/m ² pc. są ograniczone.

Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym działającym przez zakłócenie sieci połączeń mikrotubul w komórkach. Kabazytaksel wiąże się z tubuliną i pobudza proces odkładania się tubuliny do mikrotubul, hamując równocześnie ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki.</p> <p>Kabazytaksel wykazuje szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego przeciwko zaawansowanym nowotworom ludzkim wszczepionym myszom. Kabazytaksel wykazuje aktywność wobec nowotworów podatnych na działanie docetakselu. Ponadto, kabazytaksel wykazuje aktywność w modelach nowotworów niewrażliwych na chemioterapię zawierającą docetaksel</p>

Tab. 20. Zalecana modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u chorych otrzymujących kabazytaksel.

Działania niepożądane	Modyfikacja dawki
długotrwała (powyżej 1 tygodnia) neutropenia stopnia ≥ 3 , pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym G-CSF	leczenie należy odroczyć do czasu osiągnięcia liczby neutrofilów >1500 komórek/ mm^3 , a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z $25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$
gorączka neutropeniczna lub zakażenie w przebiegu neutropenii	leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, bądź ustąpienia objawów oraz osiągnięcia liczby neutrofilów >1500 komórek/ mm^3 , a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z $25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$
biegunka stopnia ≥ 3 , albo biegunka utrzymująca się pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym uzupełnienia niedoborów płynu i elektrolitów	leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, bądź ustąpienia objawów, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z $25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$
obwodowa neuropatia stopnia > 2 .	leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z $25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $20 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$

G-CSF - czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarnych (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*).

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem kabazytakselu poprzez dożylnie podanie następujących produktów leczniczych:⁶⁶

- lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfenyraminy lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania)

- kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz
- antagonistę receptora H₂ (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania).

Zaleca się stosować profilaktycznie leki przeciwwymiotne, które można podawać doustnie lub dożylnie, w zależności od potrzeby.

Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie chorego, aby zapobiec powikłaniom, takim jak niewydolność nerek.

4.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 21. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 marca 2011, Decyzja Komisji Europejskiej (procedura centralna). Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2015.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.
Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak szczególnych warunków.*
Monitorowanie stosowania technologii	Brak szczególnych warunków.**
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.
Kompetencje personelu	Kabazytaksel należy stosować wyłącznie w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Kabazytaksel można podawać jedynie w przypadku dysponowania odpowiednimi pomieszczeniami i wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak niedociśnienie i skurcz oskrzeli.

* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

** Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP), przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

4.1.2 Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań do stosowania kabazytakselu należą:⁶⁶

- nadwrażliwość na kabazytaksel, inne taksany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, w tym polisorbata 80,
- liczba neutrofilów poniżej 1500/mm³,
- zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\geq 1 \times$ GGN lub AspAT i (lub) ALAT $\geq 1,5 \times$ GGN),
- jednoczesne szczepienie szczepionką przeciwko żółtej febrze.

4.1.3 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum dla kabazytakselu. Potencjalne powikłania po przedawkowaniu mogą obejmować zaostrzenie działań niepożądanych w postaci supresji szpiku kostnego oraz zaburzenia żołądka i jelit.

W przypadku przedawkowania, chorego należy umieścić na specjalistycznym oddziale i ściśle monitorować. W przypadku rozpoznania przedawkowania, należy najszybciej jak to możliwe podać choremu dawkę leczniczą G-CSF (czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarnych). Należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

4.1.4 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania preparatu kabazytakselu w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała co trzy tygodnie w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem było badane u 371 chorych z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III, przeprowadzonym metodą otwartej próby.⁶⁶

Zgony z powodów innych niż progresja choroby w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki leku były zgłaszane u 18 chorych (5%) w grupie leczonych kabazytakselem i u 3 (< 1%) w grupie leczonych mitoksantronem. Najczęstszymi śmiertelnymi działaniami niepożądanymi w grupie leczonych kabazytakselem były infekcje (5 chorych) i niewydolność nerek (4 chorych). Większość (4/5) działań niepożądanych zakończonych zgonem związanych z infekcjami wystąpiła po jednorazowej dawce leku. Do innych śmiertelnych działań niepożądanych w grupie leczonych kabazytakselem należały: migotanie komór, wylew krwi do mózgu i duszność (zgodnie z Charakterystyką na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków - *Food and Drug Administration*, FDA).⁶⁷

Najczęściej występującymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi wszystkich stopni w grupie otrzymującej kabazytaksel były: anemia (97,3%), leukopenia (95,6%), neutropenia (93,5%), trombocytopenia (47,4%) i biegunka (46,6%).⁶⁶

Najczęściej występującymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 , w grupie otrzymującej kabazytaksel były: neutropenia (81,7%), leukopenia (68,2%), anemia (10,5%), gorączka neutropeniczna (7,5%), biegunka (6,2%).⁶⁶

U 68 chorych (18,3%) przerwano stosowanie kabazytakselu z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania stosowania kabazytakselu była neutropenia.⁶⁶

Działania niepożądane przedstawione w poniższej tabeli wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i konwencją częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Nasilenie działań niepożądanych sklasyfikowano wg CTCAE 4.0 (stopień $\geq 3 = G \geq 3$). Częstość występowania dotyczy wszystkich stopni ciężkości i jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).⁶⁶

Tab. 22. Częstości zgłaszanych działań niepożądanych i zaburzeń hematologicznych u chorych otrzymujących kabazytaksel (25 mg/m² co 3 tygodnie) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (10 mg/d) w badaniu TROPIC (371 chorych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie, n (%)		Stopień ≥ 3 , n (%)
		Bardzo często	często	
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	wstrząs septyczny		4 (1,1)	4 (1,1)
	sepsa		4 (1,1)	4 (1,1)
	zapalenie tkanki łącznej		6 (1,6)	2 (0,5)
	zakażenia dróg moczowych		27 (7,3)	4 (1,1)
	grypa		11 (3,0)	0
	zapalenie pęcherza moczowego		10 (2,7)	1 (0,3)
	zakażenie górnych dróg oddechowych		10 (2,7)	0
	półpasiec		5 (1,3)	0
	grzybica		4 (1,1)	0
zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia*	347 (93,5)		303 (81,7)
	anemia*	361 (97,3)		39 (10,5)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie, n (%)		Stopień >3, n (%)
		Bardzo często	często	
	leukopenia*	355 (95,7)		253 (68,2)
	trombocytopenia*	176 (47,4)		15 (4,0)
	gorączka neutropeniczna		28 (7,5)	28 (7,5)
zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość		5 (1,3)	0
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja	59 (15,9)		3 (0,8)
	odwodnienie		18 (4,9)	8 (2,2)
	hiperglikemia		4 (1,1)	3 (0,8)
	hipokaliemia		4 (1,1)	2 (0,5)
zaburzenia psychiczne	niepokój		11 (3,0)	0
	stan splątania		5 (1,3)	0
zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia smaku	41 (11,1)		0
	obwodowa neuropatia		30 (8,1)	2 (0,5)
	obwodowa neuropatia czuciowa		20 (5,4)	1 (0,3)
	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego		30 (8,1)	0
	ból głowy		28 (7,5)	0
	parestezje		17 (4,6)	0
	letarg		5 (1,3)	1 (0,3)
	nie doczulica		5 (1,3)	0
	rwa kulszowa		4 (1,1)	1 (0,3)
zaburzenia oka	zapalenie spojówek		5 (1,3)	0
	zwiększone łzawienie		5 (1,3)	0
zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne		5 (1,3)	0
	zawroty głowy pochodzenia		5 (1,3)	0

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie, n (%)		Stopień >3, n (%)
		Bardzo często	często	
	obwodowego (błędnikowego)			
zaburzenia serca	migotanie przedsionków		4 (1,1)	2 (0,5)
	tachykardia		6 (1,6)	0
zaburzenia naczyniowe	nie dociśnienie		20 (5,4)	2 (0,5)
	zakrzepica żył głębokich		8 (2,2)	7 (1,9)
	niedociśnienie tętnicze		6 (1,6)	1 (0,3)
	niedociśnienie ortostatyczne		5 (1,3)	1 (0,3)
	uderzenia gorąca		5 (1,3)	0
	napadowe zaczerwienienie skóry		4 (1,1)	0
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	44 (11,9)		5 (1,3)
	kaszel	40 (10,8)		0
	ból jamy ustnej i gardła		13 (3,5)	0
	zapalenie płuc		9 (2,4)	6 (1,6)
zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	173 (46,6)		23 (6,2)
	nudności	127 (34,2)		7 (1,9)
	wymioty	84 (22,6)		7 (1,9)
	zaparcie	76 (20,5)		4 (1,1)
	ból brzucha	43 (11,6)		7 (1,9)
	objawy dyspeptyczne		25 (6,7)	0
	ból w nadbrzuszu		20 (5,4)	0
	guzki krwawnicze		14 (3,8)	0
	choroba refluksowa przełyku		12 (3,2)	0
	krwawienie do odbytnicy		8 (2,2)	2 (0,5)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie, n (%)		Stopień >3, n (%)
		Bardzo często	często	
	suchość w ustach		8 (2,2)	1 (0,3)
	wzdęcia		5 (1,3)	1 (0,3)
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	37 (10,0)		0
	suchość skóry		9 (2,4)	0
	rumień		5 (1,3)	0
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	60 (16,2)		14 (3,8)
	ból stawów	39 (10,5)		4 (1,1)
	ból kończyn		30 (8,1)	6 (1,6)
	skurcz mięśni		27 (7,3)	0
	ból mięśni		14 (3,8)	1 (0,3)
	ból w klatce piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego		11 (3,0)	1 (0,3)
	ból w bocznej części ciała		7 (1,9)	3 (0,8)
zaburzenia nerek i dróg moczowych	ostra niewydolność nerek		8 (2,2)	6 (1,6)
	niewydolność nerek		7 (1,9)	6 (1,6)
	trudności w oddawaniu moczu		25 (6,7)	0
	kolka nerkowa		5 (1,3)	1 (0,3)
	krwiomocz	62 (16,7)		7 (1,9)
	częstomocz		13 (3,5)	1 (0,3)
	wodonercze		9 (2,4)	3 (0,8)
	zatrzymanie moczu		9 (2,4)	3 (0,8)
	nieutrzymanie moczu		9 (2,4)	0
	nie drożność moczowodów		7 (1,9)	5 (1,3)
zaburzenia układu rozrodczego i	ból miednicy		7 (1,9)	1 (0,3)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie, n (%)		Stopień >3, n (%)
		Bardzo często	często	
piersi				
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	136 (36,7)		18 (4,9)
	astenia	76 (20,5)		17 (4,6)
	gorączka	45 (12,1)		4 (1,1)
	obrzęk obwodowy		34 (9,2)	2 (0,5)
	zapalenie śluzówek		22 (5,9)	1 (0,3)
	ból		20 (5,4)	4 (1,1)
	ból w klatce piersiowej		9 (2,4)	2 (0,5)
	obrzęk		7 (1,9)	1 (0,3)
	dreszcze		6 (1,6)	0
	złe samopoczucie		5 (1,3)	0
badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała		32 (8,6)	0
	wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej		4 (1,1)	0
	wzrost aktywności aminotransferaz		4 (1,1)	0

* na podstawie badań laboratoryjnych.

Neutropenia i towarzyszące jej zdarzenia kliniczne – częstość występowania neutropenii stopnia ≥ 3 , na podstawie wyników badań laboratoryjnych wynosiła 81,7%. Częstość występowania klinicznej neutropenii i gorączki neutropenicznej stopnia ≥ 3 , wynosiła odpowiednio 21,3% i 7,5%. Neutropenia była najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania stosowania produktu leczniczego (2,4%). Powikłania neutropeniczne obejmowały zakażenia neutropeniczne (0,5%), sepsę neutropeniczną (0,8%) i wstrząs septyczny (1,1%), który w niektórych przypadkach prowadził do zgonu. Wykazano, że G-CSF ogranicza częstość występowania i stopień ciężkości neutropenii.

Zaburzenia czynności serca i zaburzenia rytmu serca - zdarzenia niepożądane wszystkich stopni dotyczące zaburzeń czynności serca występowały częściej w przypadku kabazytakselu, z czego u 6 chorych (1,6%) występowały zaburzenia rytmu serca stopnia ≥ 3 . Częstość występowania tachykardii po zastosowaniu kabazytakselu wynosiła 1,6% i żadna nie była stopnia ≥ 3 . Częstość występowania migotania przedsionków w grupie kabazytakselu wynosiła 1,1%. Po zastosowaniu kabazytakselu częściej zgłaszano przypadki niewydolności serca; zdarzenie zgłoszono u 2 chorych (0,5%). Jeden chory z grupy leczonej kabazytakselem zmarł z powodu niewydolności serca. U 1 chorego (0,3%) odnotowano migotanie komór zakończone zgonem, a u 2 chorych (0,5%) zatrzymanie akcji serca. Żadne z powyższych nie zostało uznane przez badacza za związane ze stosowaniem kabazytakselu.

Krwionocznica - krwionocznica we wszystkich stopniach zaobserwowano u 20,8% w badaniu EFC11785 z zastosowaniem dawki 25 mg/m² pc. W blisko dwóch trzecich przypadków zidentyfikowano czynniki sprzyjające, takie jak progresja choroby, jej nasilenie, infekcja lub leczenie antykoagulantami/NLPZ/aspiryną.

Inne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych - częstość występowania niedokrwistości stopnia ≥ 3 , zwiększonej aktywności AspAT, AlAT i stężenia bilirubiny na podstawie wyników badań laboratoryjnych wynosiła odpowiednio 10,6%, 0,7%, 0,9% i 0,6%.

Zaburzenia żołądka i jelit - obserwowano występowanie: zapalenia jelita grubego, zapalenia jelit, zapalenia żołądka, neutropenicznego zapalenia jelit. Zgłaszano także krwotok z przewodu pokarmowego oraz perforację przewodu pokarmowego, niedrożność porażoną jelit i niedrożność.

Zaburzenia układu oddechowego - podczas stosowania produktu leczniczego zgłaszano przypadki występowania (częstość występowania nieznana - nie można określić na podstawie dostępnych danych) śródmiąższowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc i (lub) zapalenia płuc oraz śródmiąższowych chorób płuc, które czasem kończyły się zgonem.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych - niezbyt często zgłaszano występowanie zapalenia pęcherza moczowego spowodowane nawrotem objawów popromiennych (ang. radiation recall phenomenon), w tym krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego.

Pacjenci w podeszłym wieku - wśród 371 pacjentów otrzymujących kabazytaksel w badaniu dotyczącym raka gruczołu krokowego, 240 pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, w tym 70 pacjentów powyżej 75 lat. Następujące działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu do młodszych pacjentów: zmęczenie (40,4% vs 29,8%), kliniczna neutropenia (24,2% vs 17,6%), astenia (23,8% vs 14,5%), gorączka (14,6% vs 7,6%), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego (10,0% vs 4,6%), zakażenia dróg moczowych (9,6% vs 3,1%) i odwodnienie (6,7% vs 1,5%).

Częstość występowania następujących działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do młodszych pacjentów: neutropenia na podstawie wyników badań laboratoryjnych (86,3% vs 73,3%), kliniczna neutropenia (23,8% vs 16,8%) i gorączka neutropeniczna (8,3% vs 6,1%).

Z 595 pacjentów leczonych kabazytaksem w dawce 25 mg/m² pc. w badaniu EFC11785 dotyczącym raka gruczołu krokowego, 420 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej. Działaniami niepożądanymi występującymi z co najmniej 5% częstością, które zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych w porównaniu do młodszych pacjentów były biegunka (42,9% vs 32,6%), zmęczenie (30,2% vs 19,4%), astenia (22,4% vs 13,1%), zaparcie (20,2% vs 12,6%), kliniczna neutropenia (12,9% vs 6,3%), gorączka neutropeniczna (11,2% vs 4,6%) i duszność (9,5% vs 3,4%).

4.2 Status refundacyjny w Polsce

Kabazytaksel nie jest obecnie finansowany w Polsce. Kraje UE i EFTA, w których kabazytaksel objęty jest finansowaniem ze środków publicznych zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 23. Kraje UE i EFTA, w których kabazytaksel objęty jest finansowaniem ze środków publicznych.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki/ograniczenia refundacji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Poziom refundacji	Warunki/ograniczenia refundacji
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

4.2.1 Warunki refundacji dla kabazytakselu

Oceniana technologia ma być dostępna w ramach programu lekowego - patrz tabele poniżej oraz aneks (rozdz. 8.2).

Tab. 24. Wniosków o sposób finansowania.

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego w e wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnios- kiem refunda- cyjnym	Dorośli (≥ 18 lat) pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted text]

Określenie czasu leczenia kabazytakselem	[Redacted text]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted text]
Schemat dawkowania i sposób podawania leków	[Redacted text]

<p>Badania wykonywane przy kwalifikacji do leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia</p>	<p>[Redacted text]</p>

Monitorowanie programu	Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych (w ramach umowy NFZ - świadczeniodawca) ujętych w Załączniku nr 4 do Umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne - terapeutyczne programy zdrowotne.
Inne	Brak

4.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla kabazytakselu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania kabazytakselu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej, w ramach nowego programu lekowego.

Kabazytaksel nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

1. **Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do kabazytakselu** — brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.⁶⁸
2. **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do kabazytakselu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** — brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.⁶⁸

Kabazytaksel jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.⁶⁸

W związku z tym, że nie spełniono kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej⁶⁸ i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Kabazytaksel wykazuje odmienny mechanizm od obecnie refundowanych leków w terapii CRPC u chorych leczonych wcześniej DOC. Odnalezione dowody kliniczne w Analizie klinicznej (patrz [redacted] Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2018.) nie pozwalają na wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa CAB z refundowanymi obecnie w ramach programów lekowych ABI, ENZ i RAD. CAB wykazuje istotne korzyści kliniczne w porównaniu do leczenia MIT.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.⁶⁸

W związku z powyższym, kabazytaksel kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym w spótczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”.⁶⁸

Odnalezione dowody kliniczne w Analizie klinicznej ([REDACTED] Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2018.) nie pozwalają na wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa CAB z refundowanymi obecnie w ramach programów lekowych ABI, ENZ i RAD i tym samym wnioskowanie o przewadze, której kolowiek z analizowanych opcji terapeutycznych. Stąd dla analizowanego problemu decyzyjnego można uznać, że zachodzą okoliczności wskazane w art. 13.3 ustawy refundacyjnej.

[REDACTED]

Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN

[Redacted text block]

Parametr	Wartość	Uwagi
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* [Redacted] Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza minimalizacji kosztów. Warszawa, sierpień 2018.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Parametr	Wartość	Uwagi
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* [REDACTED] Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza minimalizacji kosztów. Warszawa, sierpień 2018.

4.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

W związku z niedawno złożonym i ocenionym raportem w tym wskazaniu dla jednego z komparatorów dla CAB, tj. enzalutamidu, zestawiono rekomendacje AOTMiT odnalezione w tym raporcie⁶⁹ dla terapii ocenianych w leczeniu chorych z HRPC po DOC, tj. CAB, ABI, ENZ, RAD, zaktualizowane o nowe zlecenia ocenione przez AOTMiT – patrz tabela poniżej. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia odpowiednich zleceń (dostęp 08.08.2018 r.):

- stronę internetową AOTMiT ze zleceniami MZ — <http://bipold.aotm.gov.pl/>;
- stronę internetową Get Medi ze zleceniami MZ — <https://getmedi.pl/medi/pro/procesy-refundacyjne-zlecenia-MZ/>;
- stronę internetową AOTMiT ze zleceniami MZ — <http://bipold.aotm.gov.pl/>;
- dodatkowo wyszukiwanie prowadzono w wyszukiwarce google — <https://www.google.pl/>.

Agencja Oceny Technologii Medycznych na Zlecenie Ministra Zdrowia dokonała oceny stosowania kabazytakselu u chorych z mHRPC leczonych wcześniej DOC (tj. w populacji odpowiadającej całej populacji chorych z badania TROPIC⁷⁰), „Prezes Agencji rekomenduje usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach progra-

mu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel." AOTM uznała, iż kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Rekomendacja negatywna została podyktowana wartościami wskaźników efektywności/użyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności, należy uznać terapię kabazytakselom za kosztowo nieefektywną.⁷¹

Tab. 29. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii kabazytakselom, abirateronem, enzalutamidem i radem-223 u chorych z CRPC po DOC.

Nr zlecenia MZ	Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Kabazytaksel		
AOTM-OT-431 Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel	Rekomendacja nr 28/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie , z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu chorych na hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych w wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.	Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”. <u>Uzasadnienie</u> Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Jednakże z powodu wartości wskaźników efektywności/użyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności, należy uznać terapię kabazytakselom za kosztowo nieefektywną.

Enzalutamid		
<p>008/2017</p> <p>Xtandi, Enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, EAN 5909991080938 w ramach programu lekowego: "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)"</p>	<p>Rekomendacja nr 19/2017 z dnia 27 marca 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego w wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne oraz opinie eksperckie, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest uzasadnione.</p> <p>Analiza efektywności klinicznej enzalutamidu w porównaniu do octanu abirateronu wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie pod względem wystąpienia: przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy), przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych i częstości zdarzeń kostnych oraz przewagę enzalutamidu nad komparatorem odnośnie: poprawy jakości życia, wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia, wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji ocenianej wg stężenia PSA i na podstawie badania radiograficznego, większej szansy wystąpienia odpowiedzi na leczenie ocenianej wg stężenia PSA i tkank miękkich.</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa nie wykazano różnic znamienych statystycznie między porównywanymi technologiami pod względem częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych (tj. ogółem, ciężkich, prowadzących do zgonu). Enzalutamid w porównaniu z octanem abirateronu powodował istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia: ciężkiej kompresji rdzenia kręgowego, ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem, ciężkich zaburzeń układu nerwowego ogółem. Na korzyść ocenianej technologii przemawia natomiast zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażeń dróg moczowych oraz nudności względem komparatora.</p> <p>Należy mieć jednak na uwadze, że powyższe wnioski pochodzą z porównania pośredniego, którego wiarygodność jest ograniczona z uwagi na jego charakter, ale także ze względu na stwierdzoną heterogeniczność badań pod kątem populacji, metodyki i punktów końcowych. Jednocześnie populacja w badaniach nie w pełni odpowiada populacji kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje na opłacalność kosztową ocenianej interwencji w wariantcie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka, przy czym należy wspomnieć, że model nie uwzględniał ewentualnych różnic w bezpieczeństwie enzalutamidu i octanu</p>

		<p>abirateronu, a efekty zdrowotne zostały znacząco ekstrapolowane poza horyzont badania.</p> <p>Objęcie enzalutamidu refundacją będzie się wiązało ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego, jednak interpretując wyniki należy mieć na uwadze, że analiza wrażliwości wykazała dużą zależność wyników od stopnia przejęcia rynku, które zostały przyjęte przez wnioskodawcę arbitralnie.</p> <p>Opinie ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, są pozytywne w sprawie finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii lekowej, głównie ze względu na jej skuteczność, rekomendowanie jej do stosowania w międzynarodowych wytycznych oraz możliwość jej zastosowania, szczególnie gdy są przeciwwskazania do użycia aktualnie refundowanego octanu abirateronu, co znajduje również potwierdzenie w wytycznych praktyki klinicznej.</p> <p>Także większość rekomendacji refundacyjnych zaleca finansowanie wnioskowanej technologii. Ewentualne ograniczenia dotyczyły kosztów terapii, które skutecznie redukuje proponowany instrument dzielenia ryzyka.</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2017 z dnia 20 marca 2017 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid), kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, kod EAN: 5909991080938, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”, w ramach osobnej grupy limitowej, wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) zapewniającego utrzymanie wydatków płatnika publicznego na obecnym poziomie, uwzględniając rzeczywisty koszt leczenia z zastosowaniem komparatora oraz uwzględnienia proponowanych zmian w programie lekowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • do zapisów projektu programu lekowego należy dopisać: badania w kierunku wykrycia encefalopatii wątrobowej przy kwalifikacji, badania krwi co 2-3 miesiące i tomografia komputerowa co 6 miesięcy w monitorowaniu leczenia oraz ocenę jakości życia przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia, • należy doprecyzować zapis dotyczący badań obrazowych (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej) przy kryteriach kwalifikacji, • sugeruje się także doprecyzować zapis w kryteriach umożliwiających włączenie chorego do programu w pkt. 6 na „napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wy-

		<p>stąpienia”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wnioskową technologię oceniano w 2014 r. Zarekomendowano negatywnie jej umieszczenie w oddzielnym programie lekowym i odrębnej grupie limitowej oraz pozytywnie odniesiono się do jej włączenia w zmo dyfikowany, istniejący ów cześnie program lekowy dotyczący opornego na leczenie raka gruczołu krokowego i istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem zrównania kosztów leczenia do kosztów ponoszonych w związku z terapią octanem abirateronu.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego wykazały brak różnic istotnych statystycznie między porównywanymi technologiami pod względem wystąpienia: przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy), przeżycia wolnego od zdarzeń kosztnych i zdarzeń kosztnych oraz przewagę enzalutamidu nad komparatorem odnośnie: poprawy jakości życia, wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia, wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji wg PSA (ang. prostate-specific antygen - swoisty antygen sterczowy) i radiograficznej, większej szansy wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg PSA i tkanek miękkich. Wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością, ze względu na średnią homogeniczność (m.in. różnice okresu obserwacji czy różnice w BSC (ang. <i>best supportive care</i> - najlepsze leczenie w spomagające) między badaniami).</p> <p>Wyniki porównania pośredniego nie wykazały różnic znamienych statystycznie między porównywanymi technologiami pod względem częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych (tj. ogółem, ciężkich, prowadzących do zgonu).</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie ocenianej technologii lekowej jest opłacalne w wariancie z RSS. Należy mieć jednak na uwadze główne ograniczenia analizy ekonomicznej, jakimi było oparcie jej na wynikach porównania pośredniego oraz modelowanie wyników poza horyzont badań.</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu Xtandi będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego. Analiza wrażliwości wskazuje, przy uwzględnieniu RSS, oszczędności, jednakże podstawowymi ograniczeniami oszacowań w ramach analizy wpływu na budżet jest brak dokładnych danych dotyczących RSS dla leku Zytiga oraz niepewność co do stopnia przejmowania rynku przez produkt Xtandi.</p> <p>Odnośnie zapisów projektu programu lekowego, eksperci kliniczni wskazywali, że zastosowanie enzalutamidu po octanie abirateronu przynosi małą korzyść kliniczną. Podobnie wytyczne praktyki klinicznej wskazywały na słabą korzyść kliniczną u pacjentów, stosujących sekwencyjnie nowe leki hormonalne. Mimo to niektóre z nich dopuszczały takie postępowanie u wybranych grup pacjentów.</p> <p>Odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (w tym 2 z</p>
--	--	---

		<p>ograniczeniem) i 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na skuteczność kliniczną oraz porównywalną kosztową efektywność enzalutamidu do abirateronu. W rekomendacji negatywnej zaznaczono brak kosztowej efektywności enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu do octanu abirateronu, kabazytakselu i BSC.</p>
<p>222/2014 Xtandi, Enzalutamidum, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., EAN 5909991080938; w ramach uzgodnionego programu lekowego: " Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami"</p>	<p>Rekomendacja nr 246/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 listopada 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi®, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C 61)”, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi®, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, w ramach zmodyfikowanego istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej zawierającej octan abirateronu i wydawania go chorym bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do tych ponoszonych przy leczeniu octanem abirateronu.</p> <p>Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, iż odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność kliniczną rozpatrywanej technologii. Wysokiej jakości badanie AFFIRM wykazało, że enzalutamid jest lekiem skutecznym, w stosunku do placebo, w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Przy uwzględnieniu kosztu refundacji leku Zytiga® na podstawie danych NFZ, terapia enzalutamidem jest droższa od stosowania octanu abirateronu, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka należy zatem uznać za niewystarczający.</p> <p>W ocenie Prezesa wskazane jest funkcjonowanie jednego programu lekowego, uwzględniającego możliwość stosowania zarówno enzalutamidu, jak i octanu abirateronu. Wobec powyższego konieczna jest modyfikacja istniejącego programu lekowego pod tym względem.</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 345/2014 z dnia 24 listopada 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi®, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby, w ramach odrębnego programu lekowego.</p> <p>Je dnocześnie Rada sugeruje włączenie Xtandi®, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, do</p>

		<p>obecnie istniejącego programu programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, który powinien być ujednoczony, w ramach wspólnej grupy limitowej z octanem abirateronu i wydawanie leku bezpłatnie, ale pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, przynajmniej do kosztów terapii octanem abirateronu. Zaproponowany instrument podziału ryzyka Rada uważa za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Badanie wysokiej jakości (AFFIRM) wykazało, że enzalutamid jest lekiem skutecznym, w stosunku do placebo, w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Większość międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych rekomenduje stosowanie ENZ w drugiej linii leczenia RGK, obok ABI, ale NCP w 2014 r uznało lek za nieefektywny kosztowo. Rekomendacja NICE jest pozytywna, ale z uwzględnieniem ustalonego RSS. Za refundacją EZN opowiedzieli się wszyscy eksperci, powołani przez AOTMiT. Lek refundowany jest w 8 krajach EU/ EFTA (na 31 wskazanych). Nie jest on jednak refundowany w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski.</p>
Abirateron		
<p>44/2013</p> <p>Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel</p>	<p>Rekomendacja nr 47/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 kwietnia 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie ustawowego progu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że octan abirateronu stosowany u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w II linii po terapii docetaxelem jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstotliwości występowania działań niepożądanych. Ekspertki kliniczni podkreślają korzyści wynikające z doustnej drogi podania leku, dzięki czemu nie są generowane koszty związane hospitalizacją chorego w tym celu. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że dla tej grupy chorych leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała, że docelowo technologia powinna być finansowana w ramach programu lekowego, który będzie dedykowany zdefiniowanej grupie chorych z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego, a warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości</p>

		gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w II linii octanem abirateronu jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obciążone jest jednak znaczną częstością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej powinien być program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie chorych z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego. Ze względu na wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.</p>
113/2012	Rekomendacja nr 51/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 13 maja 2013 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga® (octan abirateronu), tabletki 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363, w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Jednocześnie wskaźnik efektywności kosztowej wnioskowanej terapii wielokrotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu w II linii po terapii docetakselą jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstości występowania działań niepożądanych. Ekspertki kliniczni podkreślają korzyści wynikające z doustnej drogi podania leku, dzięki czemu nie są generowane koszty związane hospitalizacją chorego w tym celu. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że dla tej grupy chorych leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych. Korzystnym rozwiązaniem jest finansowanie terapii w ramach programu lekowego dedykowanego zdefiniowanej grupie chorych z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego.</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr	Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego: Zytiga® (octan abirateronu, tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363) w ramach programu lekowego: leczenie oporne-

	<p>71/2013 z dnia 13 maja 2013 r.</p>	<p>go na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61) we wskazanym: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do progu efektywności kosztowej w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka i ocenia go jako całkowicie niespełniający warunku rekomendacji, tj. osiągnięcia progu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w II linii octanem abirateronu jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstotliwością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej jest program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie chorych - dorosłym mężczyznom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetakselu), z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego. Ze względu na koszt terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie progu efektywności kosztowej.</p>
<p>AOTM-OT-431</p> <p>Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel</p>	<p>Rekomendacja nr 27/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, do czasu uruchomienia odpowiedniego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji rekomendując dalsze finansowanie przedmiotowego świadczenia, nie przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości. Zasadne wydaje się rozważenie utworzenia odpowiedniego programu lekowego w miejsce istniejącego schematu finansowania świadczeń w ramach procedury chemioterapii niestandardowej. Opinie członków Rady Przejrzystości odnośnie odrzucenia możliwości refundowania octanu abirateronu we wnioskowanym wskazaniu były podzielone.</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, przedmiotowa technologia medyczna jest efektywna klinicznie i wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa. Mając na uwadze powyższe oraz korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania octanu abirateronu w niewielkiej, ściśle określonej</p>

		nej populacji chorych, a także wytyczne wiodących towarzystw naukowych i stanowisk ekspertów klinicznych, zgodnie w swoich opiniach argumentujących za celowością finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych, Prezes Agencji uważa za zasadne pozostawienie wnioskowanego świadczenia opieki z drogotnej na wykazie świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii nie standardowej.
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii nie standardowej octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. <u>Uzasadnienie</u> Octan abirateronu, stosowany w połączeniu z prednizonem, wykazuje efektywność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Brak jest jednak wiarygodnych oszacowań efektywności kosztowej w Polsce. Dane brytyjskie (ok. 60 000 GBP/QALY) oraz cena leku w Polsce sugerują, że lek jest kosztowo nieefektywny.
Dichlorek radu Ra-223		
159/2018	-	W trakcie oceny rozszerzone w skazanie dla RAD w ramach programu lekowego: <i>Przygotowanie opinii dotyczącej oceny populacji pacjentów leczonych lekiem Xofigo (Radium dichloridum Ra223) w ramach programu lekowego: "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)" po wprowadzeniu zmiany w zapisach treści programu lekowego - modyfikacji polegającej na wprowadzeniu zapisu w pkt 4.1. ppkt 6) w treści programu lekowego w brzmieniu: "brak przerzutów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej" w miejsce dotychczasowego zapisu: "brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze mniejszym lub równym 2 cm w osi krótkiej"</i>
100/2018	ORP 156/2018	Rada Przejrzystości uznaje za zasadną proponowaną zmianę w kryteriach kwalifikacji do programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra223, polegającą na zmianie zapisu w punkcie 3a) programu poprzez zdefiniowanie progresji nowotworu jako „wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwa wzrostami o 50% w obecności wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 2 ng/ml”. <u>Uzasadnienie opinii</u>

		<p>Główną przesłankę pozytywnej opinii Rady stanowi ujednoczenie kryteriów biochemicznej progresji w programie leczenia chorych na opornemu na kastrację raka gruczołu krokowego. Rada wzięła też pod uwagę opinię eksperta krajowego, który uważa proponowaną zmianę za zasadną.</p>
<p>015/2015 Xofigo; dichlorek radu-223; roztwór do wstrzykiwań, 1000kBq/ml; fiołka 6 ml; EAN 5908229300176 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)"</p>	<p>Rekomendacja nr 26/2015 z dnia 30 marca 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xofigo, dwuchlorek radu-223; roztwór do wstrzykiwań, 1000kBq/ml; fiołka 6 ml; EAN 5908229300176 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)".</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii, a także koszty wnioskowanej technologii nie rekomenduje objęcia finansowaniem wnioskowanej technologii.</p> <p>Ocena korzyści zdrowotnych i ryzyka zdrowotnego Xofigo wskazuje, że stosowanie tej terapii może wpłynąć na wydłużenie przeżycia pacjentów z przedmiotowym wskazaniem (przy porównywalnym względem komparatorów profilu bezpieczeństwa). Niemniej zebrane dowody naukowe zawierają szereg ograniczeń, które mogą być trudne do przełożenia na rzeczywistą praktykę kliniczną i mogą skutkować brakiem różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii względem alternatywnych terapii. Projekt wnioskowanego programu przewiduje objęcie terapią tylko pacjentów z min. 6 przerzutami do kości. Należy aby rozważyć objęcie programem również chorych z mniejszą liczbą przerzutów.</p> <p>Warto także zwrócić uwagę, że dla punktów końcowych, których osiągnięcie jest kryterium wyłączenia z programu lekowego (np. progresja PSA) nie ma różnic istotnych statystycznie względem placebo w badaniach klinicznych.</p> <p>Biorąc pod uwagę brak różnic w uzyskiwanych efektach zdrowotnych względem abirateronu, terapia Xofigo przy proponowanych kosztach nie jest leczeniem atrakcyjnym finansowo.</p> <p>Na podstawie dostępnych dowodów można natomiast uznać, że jako terapia stosowana u wyselekcjonowanych pacjentów otrzymujących najlepsze leczenie objawowe wnioskowany produkt leczniczy wykazuje skuteczność dla wszystkich ocenianych punktów końcowych przy jednoczesnym korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Należy mieć jednak ograniczone zaufanie do uzyskanych wyników, gdyż sugerują one, że terapia w większym stopniu wpływa na prewencję czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z układem kostnym, niż na przeżycie całkowite pacjenta.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Xofigo, dichlorek radu-223; roztwór do wstrzy-</p>

		<p>kiwao, 1000kBq/ml; fiolka 6 ml; EAN 5908229300176 we wskazanym: stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)", pod warunkiem zapewnienia, że miesięczne koszty terapii dwuchlorkiem radu-223 nie będą wyższe niż analogiczne, ponoszone przez płatnika publicznego w ramach finansowania terapii octanem abirateronu i usunięcie wskazywanych poniżej w treści rekomendacji zapisów w kryteriach programu lekowego.</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2015 z dnia 30 marca 2015 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu Ra-223), roztwór do wstrzykiwań, 1000 kBq/ml, fiolka 6 mL, kod EAN: 5908229300176, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny produktu leczniczego (do progu efektywności kosztowej). Rada Przejrzystości nie akceptuje przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka i ocenia go jako niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dichlorek radu Ra 223 jest innowacyjnym radioterapeutycznym stosowanym w leczeniu przerzutów do kości w przypadkach raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Obecnie charakteryzuje się największą skutecznością kliniczną wśród dostępnych produktów terapeutycznych, w wydłużeniu przeżyć całkowitych i do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego. Jednocześnie znacząco wpływa na poprawę jakości życia, przy akceptowalnym bezpieczeństwie. We dług wytycznych praktyki klinicznej, we wnioskowanym wskazaniu jest wymieniany jako najskuteczniejsza opcja terapeutyczna.</p> <p>Wysokiej jakości badanie kliniczne ALSYMPCA, oceniane na 5 punktów w skali Jadad, wykazało wysoką skuteczność i bezpieczeństwo w przypadkach terapii mnogich przerzutów do kości (powyżej 6-ciu), po niepowodzeniu leczenia docetakselem lub przy przeciwwskazaniu do jego stosowania. Lek ten powinien być aplikowany w warunkach szpitalnych ze względu na emitowanie promieniowania jonizującego (emituje cząstki alfa radu 223).</p>

Nie przedstawiono zleceń dotyczących jedynie leczenia przed chemioterapią (zlecenie 108/2015 i 043/2013 dla ABI i 083/2015 dla ENZ).

4.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poszukiwano rekomendacji finansowych wydanych przez zagraniczne organizacje dla ocenianej interwencji w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, stosujących uprzednio docetaksel. W tym celu przeprowadzono wyszukiwanie

na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 23.07.2018 r.):

- Wielka Brytania — <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja — <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia — <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia — <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja — <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia — <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy — <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia — <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia — <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada — <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja — <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia — <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications/>.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli. Odnalezione rekomendacje refundacyjne dla kabazytaksleu, w tym wytyczne NICE, są rekomendacjami pozytywnymi i wskazują na zasadność finansowania kabazytakselu z budżetu płatnika publicznego w 2. linii leczenia (po DOC) a zatem w populacji wnioskowanej.

Tab. 30. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dla kabazytakselu – zestawienie.

Kraj	Agencja	Strona internetowa	Rekomendacja	Uwagi
------	---------	--------------------	--------------	-------

Kraj	Agencja	Strona internetowa	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	NICE 2016 ⁷²	http://www.nice.org.uk/	Pozytywna	<p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany jako opcja leczenia mHRPC u chorych, u których nastąpiła progresja leczenia w trakcie lub po DOC, jedynie jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy ci mają ECOG 0-1 (pracownicy służby zdrowia powinni wziąć pod uwagę wszelkie fizyczne, sensoryczne lub edukacyjne trudności, lub problemy z komunikacją, które mogą wpłynąć na status wydajności ECOG i wprowadzić wszelkie zmiany, które uznają za stosowne.), • chorzy otrzymali $\geq 225\text{mg}/\text{m}^2$ DOC, • leczenie CAB zostanie zatrzymane w przypadku progresji choroby lub po maksymalnie 10 cyklach (zależnie od tego, co wystąpi jako pierwsze). <p>Dodatkowo CAB jest zalecany jedynie jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB zostanie dostarczony ze zniżką zgodnie z ustalonym PAS, • NHS nabeędzie CAB zgodnie z umową w formie: wcześniejsz przygotowanych worków do infuzji dożylniej lub we fiolkach po obniżonej cenie, która obejmuje zniżkę odzwierciedlającą średni koszt utraconej części dawki (ang. <i>wastage</i>) na pacjenta. <p>Chorzy aktualnie leżeni CAB, których choroba nie spełnia wymaganych kryteriów powinni kontynuować leczenie bez zmian do czasu uzgodnienia z lekarzem terminu zakończenia terapii.</p>

Kraj	Agencja	Strona internetowa	Rekomendacja	Uwagi
Szkocja	SMC 2016 ⁷³	http://www.scottishmedicines.org.uk/	Pozytywna	<p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z mHRPC leczonych wcześniej DOC, jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy otrzymali $\geq 225 \text{ mg/m}^2$ (3 cykle) DOC • i chorzy ci mają stan sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0-1. <p>W wieloośrodkowym badaniu RCT III fazy przeprowadzonym bez zaślepienia, u chorych z mHRPC leczenie CAB w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem związane było z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego o 2,4 miesiąca w porównaniu do technologii alternatywnej.</p> <p>Decyzja SMC uwzględnia korzyści wynikające z PAS (ang. <i>patient access scheme</i>), które poprawiają kosztową opłacalność CAB i zależy od stałej dostępności PAS w NHS Scotland lub utrzymania ceny równoważnej lub niższej.</p>

Kraj	Agencja	Strona internetowa	Rekomendacja	Uwagi
Francja	HAS 2014 ⁷⁴	http://www.has-sante.fr/	Pozytywna	<p>CAB jest rekomendowany do finansowania w ramach użytku szpitalnego w leczeniu chorych z CRPC po DOC.</p> <p>W drugiej linii leczenia po DOC, CAB wykazał wydłużenie OS o 2,4 mies. w porównaniu z MIT; ABI o 3,9 mies. w porównaniu z placebo i ENZ o 4,8 mies. w porównaniu z placebo. Wybór między tymi trzema terapiami zależy będzie od kwestii związanych z pacjentem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów zagrożonych skumulowaną toksycznością taksanów lub których ogólny stan nie wspiera wznowienia chemioterapii będą preferowane ABI lub ENZ; • u pacjentów, u których choroba szybko postępowała na terapii hormonalnej, zgodnie z zaleceniami ekspertów, można zaoferować CAB, pod warunkiem, że poprzednie leczenie docetaksem było dobrze tolerowane. <p>Biorąc pod uwagę dostępne dane, Komisja Przejrzystości HAS uważa, że udział terapeutyczny produktów Jevtana®, Zytiga® i Xtandi® w leczeniu chorych z mCRPC z progresją w trakcie lub po leczeniu docetaksem jest podobny.</p>

Kraj	Agencja	Strona internetowa	Rekomendacja	Uwagi
Irlandia	HSE 2014 (NCPE 2012) ⁷⁵	http://www.ncpe.ie/	Pozytywna	HSE zatwierdziło refundację CAB po poufnych negocjacjach cenowych. Poprzeź dnia rekomendacja (NCPE 2012) była negatywna: przy wnioskowanej cenie CAB nie jest opłacalny kosztowo w leczeniu pacjentów z mHRPC leczonych wcześniej terapią na bazie DOC.
Walia	AWMSG	http://www.awmsg.org/	-	Nie podlega ocenie AWMSG ze względu na ocenę dokonaną przez NICE (patrz wyżej).
Australia	PBAC 2011	http://www.health.gov.au/ oraz http://www.pbs.gov.au/	Pozytywna	Pozytywna rekomendacja na podstawie akceptowalnego stosunku kosztów do użyteczności w porównaniu z MIT (marzec 2012) ^{76,77} - chorzy po niepowodzeniu leczenia DOC, ze stanem sprawności wg WHO ≤ 2 ; wcześniej (lipiec i listopad 2011 r.) negatywna rekomendacja PBAC ⁷⁸ - wysoki i wątpliwy współczynnik kosztów-efektywności w porównaniu z MIT.
Holandia	2011	http://www.zorginstituutnederland.nl/	Pozytywna	CAB ma wartość terapeutyczną dodaną u chorych z ECOG -1 z mHRPC i progresją choroby pomimo wcześniejszego leczenia DOC, w porównaniu z MIT.
Nowa Zelandia	PHARMAC	http://www.pharmac.health.nz/	brak	-
Niemcy	G-BA 2012 ⁷⁹	https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/	Pozytywna	CAB wykazuje korzyść dodaną u chorych z mHRPC z progresją w trakcie lub po leczeniu DOC i nie kwalifikujących się do ponownego leczenia DOC.
Kanada	CADTH	http://www.cadth.ca/	brak	-

Kraj	Agencja	Strona internetowa	Rekomendacja	Uwagi
Szwecja	SBU	http://www.sbu.se/en/	Brak	-
Norwegia		http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications/	Brak	-

4.2.5 Refundowane technologie medyczne

Kabazytaksel nie jest obecnie finansowany w Polsce.

Na wniosek Agencji w maju 2012 r. przedłożone zostały pełne raporty HTA dla kabazytakselu w leczeniu chorych z mHRPC (ocena przeprowadzona w oparciu o wyniki dla całkowitej populacji chorych z badania TROPIC), leczonych wcześniej docetakselem. 25 czerwca 2012 r. została wydana negatywna rekomendacja Agencji Oceny Technologii Medycznych w odniesieniu do finansowania kabazytakselu w leczeniu chorych z mHRPC, leczonych wcześniej docetakselem. Prezes Agencji zarekomendował usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.⁸⁰ **AOTMiT uznało skuteczność kliniczną kabazytakselu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.** Decyzja negatywna została podyktowana względami ekonomicznymi. Kabazytaksel nie jest obecnie finansowany w leczeniu mHRPC.

W niniejszej analizie wnioskowane jest finansowanie kabazytakselu w ramach programu lekowego, w populacji chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas lub po leczeniu docetakselem w ramach programu lekowego.

W ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”⁸¹ finansowane są:

- 1) octan abirateronu przed stosowaniem chemioterapii w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami z progresją choroby, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (pozostałe kryteria patrz Załącznik B.56 do Obwieszczenia MZ);
- 2) octan abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu (pozostałe kryteria patrz Załącznik B.56 do Obwieszczenia MZ; do kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu należy m.in. wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu);
- 3) enzalutamid w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu (pozostałe kryteria patrz Załącznik B.56 do Obwieszczenia MZ; do kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu należy m.in. wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu);
- 4) dichlorek radu Ra-223 w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją nowotworu po leczeniu DOC lub z przeciwwskazaniami do zasto-

sowania DOC i brakiem przerzutów do narządów trzewnych, ale z przerzutami do kości (pozostałe kryteria patrz Załącznik B.56 do Obwieszczenia MZ).

Ceny abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym na lipiec-sierpień 2018 przedstawiono w poniższej tabeli.

Refundowane w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego w ramach katalogu chemioterapii bicalutamid (załącznik C.2 do Obwieszczenia MZ), karboplatyna (C.6), cisplatyna (C.10), cyklofosfamid (C.13), dakarbazyna (C.16), docetaksel (C.19), doksorubicyna (C.20), etopozyd (C.24), gemcytabina (C.28), ifosfamid (C.31), metotreksat (C.41), winblastyna (C.60), winkrystyna (C.61) i winorelbina (C.63) nie stanowią komparatorów dla kabazytakselu — nie są to opcje terapeutyczne dedykowane dla wnioskowanego wskazania.

Tab. 31. Ceny abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 zgodnie z Obwieszczeniem MZ⁸¹.

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Abirateroni acetat	Zytiga, tabletki, 250 mg	120 tabl.	1121.0, Octan abirateronu	13392,00	14061,60	14061,60	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Zytiga, tabletki powlekane, 500 mg	60 tabl.	1121.0, Octan abirateronu	13392,00	14061,60	14061,60	bezpłatny	0
Enzalutamidum	Xtandi, kapsułka miękka, 40 mg	112 kaps.	1168.0, Enzalutamid	13296,96	13961,81	13961,81	bezpłatny	0
Radium dichloridum Ra223	Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL	1 fiol. 6 ml	1170.0, Dichlorek radu Ra-223	20335,32	21352,09	21352,09	bezpłatny	0

5 Interwencja alternatywna – komparatory (C)

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej — z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej — z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.^{B2}

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”^{B3}

5.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Kabazytaksel został zarejestrowany 17 marca 2011 r. przez Europejską Agencję Leków w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem. Jest wskazany do leczenia chorych z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.⁶⁶ Wnioskowane jest finansowanie kabazytakselu w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych chorych z mCRPC z progresją w trakcie lub po leczeniu docetakselem.

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji (stosowanie kabazytakselu) w terapii mHRPC brano pod uwagę przede wszystkim stosowaną w Polsce praktykę kliniczną, a także europejskie (wytyczne polskie opierają się na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego) i amerykańskie wytyczne postępowania terapeutycznego.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w analizowanym wskazaniu stosowane są: **kabazytaksel, abirateron, enzalutamid i dichlorek radu Ra-223**. W wytycznych NCCN 2018, poza wymienionymi 4 lekami, które otrzymały kategorię 1 w tych wytycznych, wymieniono dodatkowo również: pembrolizumab (MSI-H/dMMR; kategoria 2B), sipuleucel-T (jeżeli wcześniej nie stosowany), udział w badaniu klinicznym, do rozważenia ponowne leczenie DOC, MIT+PRE, inna wtórna terapia hormonalna, najlepsze leczenie wspomagające.⁵⁹ **W związku z tym, że z wymienionych potencjalnych opcji terapeutycznych w wytycznych NCCN tylko CAB, ABI, ENZ i RAD mają kategorię 1, co oznacza rekomendację na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne) i powszechną zgodę wśród członków NCCN, nie rozpatrywano pozostałych opcji leczniczych, jako ewentualnych komparatorów dla kabazytakselu.** Co więcej, opcje te nie zostały wymienione w pozostałych wytycznych (patrz rozdz. 2.9).

Do refundowanych w Polsce opcje leczenia CRPC po wcześniejszej chemioterapii przy użyciu DOC należą: **abirateron, enzalutamid i dichlorek radu Ra-223**, finansowane w

ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.^{B1} Abirateron w analizowanym wskazaniu refundowany jest od 1 stycznia 2014 r., podczas gdy enzalutamid i rad (oraz abirateron w opcji przed chemioterapią, a więc w innym wskazaniu niż analizowane w niniejszej analizie) dopiero od 1 listopada 2017 r. W związku z tym obecnie w praktyce klinicznej w Polsce u chorych z CRPC leczonych wcześniej DOC stosowany jest głównie abirateron i dostępne są dane sprzedażowe dla tego leku z zeszłych lat.^{B4} W przypadku pozostałych refundowanych opcji leczniczych, enzalutamidu i radu, w związku z tym, że dostępne są one od niedawna na liście refundacyjnej, wzrasta świadomość wśród lekarzy o dostępności tych refundowanych terapii i ich sprzedaż z czasem powinna się ustabilizować — na chwilę obecną brak jest możliwości wiarygodnego określenia liczby chorych leczonych poszczególnymi terapiami po ustabilizowaniu udziałów poszczególnych schematów terapeutycznych w praktyce.

Terapie te odpowiadają międzynarodowym standardom i stanowią aktualną praktykę medyczną i stanowią komparatory dla kabazytakselu w niniejszej analizie.

5.2 Abirateron charakterystyka

Dane dotyczące abirateronu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków.^{B5}

Tab. 32. Zestawienie danych dotyczących abirateronu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Zytiga® (abiraterone) 250 mg 120 tabletek, 500 mg 56 tabletek powlekanych, 500 mg 60 tabletek powlekanych Nr pozwolenia w UE (kod EAN UCC nadany przez Urząd Rejestracji): EU/1/11/714/001 (5909990896363), EU/1/11/714/002 (5909991307073), EU/1/11/714/003 (5909991307080)
Kod ATC i nazwa grupy	leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne (L02BX03)
Substancja czynna	Abirateron
Wskazanie docelowe	Wskazaniem do stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest: <ul style="list-style-type: none">leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) po dawane jednorazowo raz na dobę. Abirateronu nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie produktu lecz-

	<p>niczego z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>W leczeniu mCRPC abirateron stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.</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>
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Octan abirateronu jest zamieniany in vivo do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17α-hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17α-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 agonistami LHRH lub orchiektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie abirateronem zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nie oznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z agonistami LHRH (lub orchiektomią).</p>

LHRH – hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone releasing hormone*).

5.2.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny abirateronu.

Tab. 33. Status rejestracyjny abirateronu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 września 2011.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016.</p> <p>Decyzja Komisji Europejskiej (procedura centralna).</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Wskazaniem do stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenia nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej; leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie

	<ul style="list-style-type: none"> • oraz leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.
Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak szczególnych warunków.*
Monitorowanie stosowania technologii	Brak szczególnych warunków.**
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.
Kompetencje personelu	Ten produkt leczniczy powinien być zalecany przez lekarza z odpowiednią specjalizacją.

* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

** Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP), przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

5.2.2 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania abirateronu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą w preparacie oraz ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

5.2.3 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania abirateronu u ludzi.

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

5.2.4 Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących podczas leczenia abirateronem w badaniach fazy III należą: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie, infekcje dróg moczowych i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Inne ważne działania niepożądane to: choroby serca, hepatotoksyczność, złamania i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

Abirateron może wywoływać nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w następstwie swojego mechanizmu działania. W badaniach klinicznych fazy III oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych abirateronem niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 18% versus 8%, nadciśnienie 22% versus 16% i zastój płynów (obrzęk obwodowy) 23% versus 17%. U pacjentów leczonych abirateronem, stwierdzano hipokaliemię stopnia 3. i 4. wg CTCAE (wersja 3.0) (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) u odpowiednio 6% i 2% pacjentów oraz nadciśnienie stopnia 3. i 4. wg CTCAE (wersja 3.0) u odpowiednio 8% i 5% pacjentów oraz zastój płynów (obrzęk obwodowy) stopni 3. i 4. u odpowiednio 1% i 1% pacjentów. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejszyło częstość i nasilenie tych działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych 3 fazy z kontrolą placebo (badania COU-AA-301 i COU-AA-302),^{B6,B7} u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Do badania COU-AA-302 włączono pacjentów którzy wcześniej nie otrzymywali docetakselu; podczas gdy do badania COU-AA-301 włączono pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali docetaksel (pacjenci nie tolerowali lub mieli niepowodzenie terapii po dwóch wcześniej stosowanych schematów chemioterapii, z których jeden zawierał taksany). Pacjenci stosowali analogi LHRH⁶ lub mieli wykonaną wcześniej orchidektomię. W czynnie leczonej grupie badanych, abirateron podawano w dawce 1000 mg na dobę w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu 5 mg dwa razy na dobę. Grupa kontrolna otrzymywała placebo i małą dawkę prednizonu lub prednizolonu 5 mg dwa razy na dobę.

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

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

⁶ hormon uwalniający hormon luteinizujący.

Tab. 34. Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Układ/narząd	Częstość występowania, działania niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często: infekcja dróg moczowych często: posocznica
zaburzenia endokrynologiczne	niezbyt często: niewydolność nadnerczy
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: hipokaliemia często: hipertriglicydemia
zaburzenia serca	często: niewydolność serca*, dusznica bolesna, niemierność, migotanie przedsionków, częstoskurcz niezbyt często: inne arytmie częstość nieznana: zawał mięśnia sercowego, wydłużenie odstępu QT
zaburzenia naczyniowe	bardzo często: nadciśnienie tętnicze krwi
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych#
zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często: biegunka często: niestrawność
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alani- nowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej## rzadko: nadostre zapalenie wątroby, ostra niewydolność wątroby
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często: wysypka
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często: miopatia, rabdomioliza
zaburzenia nerek i dróg moczowych	często: krwimocz
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: obrzęk obwodowy
urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często: złamania**

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

** złamania obejmują osteoporozę i wszystkie złamania poza złamaniami patologicznymi;

zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu;

zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej obejmuje zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i nieprawidłową czynność wątroby.

Następujące działania niepożądane stopnia 3. wg CTCAE (wersja 4.0) wystąpiły u pacjentów leczonych octanem abirateronu: hipokaliemia u 5%; infekcje dróg moczowych 2%; zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT 4%; nadciśnienie tętnicze 6%; złamania u 2%; oraz następujące u 1% pacjentów: obrzęk obwodowy, niewydolność serca i migotanie przedsionków. Hipertriglicydemia stopnia 3. wg CTCAE (wersja 4.0) i dusznica bolesna wystąpiły u < 1% pacjentów. Infekcje dróg moczowych stopnia 4. wg CTCAE (wersja 4.0), zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT, hipokaliemia, niewydolność serca, migotanie przedsionków i złamania wystąpiły u < 1% pacjentów.

Większą częstość nadciśnienia i hipokaliemii obserwowano w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011). Nadciśnienie stwierdzono u 36,7% pacjentów w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011) w porównaniu do 11,8% i 20,2%, odpowiednio w badaniach 301 i 302. Hipokaliemię zaobserwowano u 20,4% pacjentów w populacji wrażliwej na hormony (badanie 3011), w porównaniu do 19,2% i 14,9%, odpowiednio w badaniach 301 i 302.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych były większe w podgrupie pacjentów z wyjściowym statusem wydolności ECOG2, a także u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat).

Sercowo-naczyniowe działania niepożądane

Trzy badania fazy 3 przeprowadzono z wyłączeniem pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca potwierdzoną zawalem mięśnia sercowego lub tętnicznymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badania 3011 i 302) wg NYHA lub frakcją wyrzutową serca wynoszącą < 50%. Wszyscy włączeni pacjenci (zarówno w grupie czynnie leczonej oraz w grupie placebo) otrzymywali jednocześnie supresję androgenową, głównie z zastosowaniem analogów LHRH, których stosowanie wiązało się z wystąpieniem cukrzycy, zawału mięśnia sercowego, incydentów mózgowonaczyniowych i nagłego zgonu z przyczyn kardiologicznych. Częstość sercowo-naczyniowych działań niepożądanych w badaniach 3 fazy u pacjentów stosujących octan abirateronu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo była następująca: migotanie przedsionków 2,6% vs. 2,0%, tachykardia 1,9% vs. 1,0%, dławica piersiowa 1,7% vs. 0,8%, niewydolność serca 0,7% vs. 0,2% i arytmia 0,7% vs. 0,5%.

Hepatotoksyczność

U pacjentów stosujących octan abirateronu stwierdzano hepatotoksyczność ze zwiększoną aktywnością AlAT, AspAT i stężenia całkowitego bilirubiny. W badaniach klinicznych fazy 3, stwierdzano hepatotoksyczność stopnia 3 i 4 (np. AlAT lub AspAT zwięks-

szony > 5 x powyżej górnej granicy normy [GGN] lub bilirubina zwiększona $> 1,5$ x GGN) u około 6% pacjentów którzy otrzymywali octan abirateronu, zwykle podczas pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii. W badaniu 3011, stwierdzano hepatotoksyczność stopnia 3. lub 4. u 8,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym ZYTIGA. Dziesięciu pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA z powodu hepatotoksyczności; dwóch miało hepatotoksyczność stopnia 2., sześciu hepatotoksyczność stopnia 3., a dwóch hepatotoksyczność stopnia 4. Nie było zgonu z powodu hepatotoksyczności w badaniu 3011. W badaniach fazy 3, pacjenci, u których wyjściowe wartości ALAT lub AspAT były podwyższone, częściej doświadczali zwiększenia testów czynnościowych wątroby, niż pacjenci rozpoczynający leczenie z prawidłowymi wartościami. Gdy stwierdzano zwiększenie ALAT lub AspAT > 5 x GGN lub zwiększenie bilirubiny > 3 x GGN, stosowanie octanu abirateronu było wstrzymywane lub przerywane. W dwóch przypadkach wystąpiło znaczne zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4). Tych dwóch pacjentów z prawidłową wyjściową czynnością wątroby doświadczyło zwiększenia ALAT lub AspAT od 15 do 40 x GGN i zwiększenia bilirubiny od 2 do 6 x GGN. Po odstawieniu octanu abirateronu u obu pacjentów testy czynnościowe wątroby powróciły do normy a u jednego pacjenta wznowiono leczenie bez ponownego zwiększania się wyników testów. W badaniu 302 stwierdzono zwiększenie ALAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. u 35 (6,5%) pacjentów leczonych octanem abirateronu. Zwiększenie aktywności aminotransferaz ustąpiło u wszystkich z wyjątkiem 3 pacjentów (u 2 z nowymi przerzutami do wątroby, a u 1 ze zwiększeniem AspAT, po około 3 tygodniach od podania ostatniej dawki octanu abirateronu). W badaniach fazy 3, rezygnacje z leczenia z powodu zwiększenia ALAT i AspAT lub nieprawidłowej czynności wątroby stwierdzono u 1,1% pacjentów leczonych octanem abirateronu i u 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. Nie było przypadków zgonów z powodu hepatotoksyczności.

Ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności było w badaniach klinicznych zmniejszone wskutek wyłączenia pacjentów z wyjściowym zapaleniem wątroby lub znaczącymi odstępstwami od normy testów czynnościowych wątroby. Z badania 3011 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami ALAT i AspAT $\geq 2,5$ x GGN, bilirubiny $> 1,5$ x GGN oraz pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby lub przewlekłą chorobą wątroby; wodobrzusze lub zaburzenia krwotoczne jako następstwa dysfunkcji wątroby były wykluczane z badania. Z badania 301 wykluczano pacjentów z wyjściowymi wartościami ALAT i AspAT $\geq 2,5$ x GGN w przypadku braku przerzutów do wątroby i > 5 x GGN w razie obecności przerzutów do wątroby. Z badania 302 wykluczano pacjentów z przerzutami do wątroby oraz z wyjściowymi wartościami ALAT i AspAT $\geq 2,5$ x GGN. Ujawnienie się nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych skutkowało zdecydowanym postępowaniem wymagającym przerwania leczenia i zezwoleniem na wznowienie terapii dopiero po powrocie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych. Pacjentów ze zwiększeniem ALAT lub AspAT > 20 x GGN nie leczono ponownie. Nie

znane jest bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii u tych pacjentów. Mechanizm hepatotoksyczności nie jest poznany.

5.3 Enzalutamid charakterystyka

Dane dotyczące enzalutamidu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków.^{BB}

Tab. 35. Zestawienie danych dotyczących enzalutamidu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xtandi® (<i>enzalutamide</i>) 40 mg 112 kapsułek miękkich, 40 mg 112 tabletek powlekanych, 80 mg 56 tabletek powlekanych Nr pozwolenia w UE (kod EAN UCC nadany przez Urząd Rejestracji): EU/1/13/846/001 (5909991080938), EU/1/13/846/002 (brak), EU/1/13/846/003 (brak)
Kod ATC i nazwa grupy	antyandrogeny, antagoniści hormonów i ich pochodne (L02BB04)
Substancja czynna	enzalutamid
Wskazanie docelowe	Enzalutamid wskazywany jest w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksellem nastąpiła progresja choroby.
Dawkowanie	Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Enzalutamid stosuje się doustnie. Kapsułki należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku. W przypadku pominięcia przyjęcia enzalutamidu 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. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 , lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie enzalutamidu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2 . Następnie należy wznowić stosowanie enzalutamidu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg). Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób starszych.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie	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

ChPL	androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzanie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid 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 enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.
-------------	---

5.3.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny enzalutamidu.

Tab. 36. Status rejestracyjny enzalutamidu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwiec 2013. Decyzja Komisji Europejskiej (procedura centralna).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Enzalutamid w skazany jest w: <ul style="list-style-type: none"> leczeniu 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 leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.
Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak szczególnych warunków.*
Monitorowanie stosowania technologii	Brak szczególnych warunków.** Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Dodatkowe monitorowanie jest powszechnym zaleceniem EMA dla nowych produktów leczniczych.
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę.
Kompetencje personelu	brak

* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

** Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP), przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

5.3.2 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania enzalutamidu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą w preparacie.

5.3.3 Przedawkowanie

Brak antidotum na enzalutamid. W razie przedawkowania, należy przerwać leczenie enzalutamidem i rozpocząć ogólne działania wspomagające, mając na uwadze okres półtrwania wynoszący 5,8 dnia. W przypadku przedawkowania u pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

5.3.4 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, ból głowy i nadciśnienie tętnicze. Inne ważne działania niepożądane obejmują upadki, złamania niepatologiczne, zaburzenia funkcji poznawczych i neutropenię.

Napad drgawkowy wystąpił u 0,5% pacjentów leczonych enzalutamidem, u 0,1% pacjentów otrzymujących placebo i u 0,3% pacjentów leczonych bikalutamidem. U pacjentów leczonych enzalutamidem rzadko obserwowano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Poniżej zamieszczono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wg. częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 37. Działania niepożądane zidentyfikowane w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania, działania niepożądane
zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często: leukopenia, neutropenia

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania, działania niepożądane
	częstość nieznana*: trombocytopenia
zaburzenia układu immunologicznego	częstość nieznana*: obrzęk języka, obrzęk warg, obrzęk gardła
zaburzenia ogólne	bardzo często: astenia/zmęczenie
zaburzenia psychiczne	często: lęk niezbyt często: omamy wzrokowe
zaburzenia układu nerwowego	bardzo często: ból głowy często: zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg niezbyt często: zaburzenia funkcji poznawczych, napady drgawkowe częstość nieznana*: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
zaburzenia serca	częstość nieznana*: wydłużenie odstępu QT
zaburzenia naczyniowe	bardzo często: uderzenia gorąca, nadciśnienie
zaburzenia żołądka i jelit	częstość nieznana*: nudności, wymioty, biegunka
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często: suchość skóry, świąd częstość nieznana*: wysypka
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często: złamania** częstość nieznana*: ból mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców
urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	często: upadki
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często: ginekomastia

* zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu; ** obejmują wszystkie złamania, oprócz złamań patologicznych.

Napad drgawkowy

W kontrolowanych badaniach klinicznych napad drgawkowy wystąpił u 10 pacjentów (0,5%) spośród 2051 pacjentów leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu, u jednego pacjenta (<0,1%) otrzymującego placebo i u jednego pacjenta (0,3%), któremu podawano bikalutamid. W oparciu o dane niekliniczne oraz dane z badań ze schematem zwiększających się dawek, wydaje się, że wielkość dawki jest ważnym prognostykiem ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego. Z kontrolowanych badań klinicznych wykluczono pacjentów, u których wcześniej wystąpił napad drgawkowy lub istnieją czynniki ryzyka wystąpienia napadu drgawkowego.

W badaniu AFFIRM, spośród 800 pacjentów po chemioterapii, leczonych enzalutamidem w dawce 160 mg na dobę, u 7 pacjentów (0,9%) wystąpiły napady drgawkowe, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo drgawki nie występowały. U kilku z tych pacjentów występowały czynniki, które mogły mieć, niezależny wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych. W badaniu PREVAIL napad drgawkowy wystąpił u 1 pacjenta (0,1%) spośród 871 pacjentów nie poddanych wcześniej chemioterapii, leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu i u jednego pacjenta (0,1%) otrzymującego placebo. W badaniach kontrolowanych bikalutamidem napady drgawkowe wystąpiły u 3 pacjentów (0,8%) spośród 380 pacjentów nieotrzymujących wcześniej chemioterapii, leczonych enzalutamidem i u 1 pacjenta (0,3%) spośród 387 otrzymujących bikalutamid.

W jednoramiennym badaniu oceniającym częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia (u 1,6% napad drgawkowy w wywiadzie), u 8 z 366 (2,2%) pacjentów leczonych enzalutamidem wystąpił napad drgawkowy. Mediana czasu leczenia wynosiła 9,3 miesiąca.

Nie jest znany mechanizm obniżania progu drgawkowego przez enzalutamid, ale może on wynikać z tego że, jak pokazują dane z badań *in vitro*, enzalutamid oraz jego aktywny metabolit wiążą się z kanałem chlorkowym bramkowanym GABA i mogą hamować jego aktywność.

5.4 Dichlorek radu Ra-223 charakterystyka

Dane dotyczące dichlorku radu Ra-223 opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków.⁸⁹

Tab. 38. Zestawienie danych dotyczących dichlorku radu Ra-223.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xofigo® (<i>radium Ra223 dichloride</i>) – roztwór do wstrzykiwań o mocy 1100 kBq/ml (1 fiolka 6 ml) Nr pozwolenia w UE (kod EAN UCC nadany przez Urząd Rejestracji): EU/1/13/873/001 (5908229300176)
Kod ATC i nazwa grupy	różne radiofarmaceutyki lecznicze (V10XX03)
Substancja czynna	dichlorek radu Ra-223
Wskazanie docelowe	Dichlorek radu Ra-223 jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych.
Dawkowanie	Dawka dichlorku radu Ra-223 to 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xofigo powyżej 6 wstrzyknięć. U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne.
Droga podania	Podanie dożylnie (w postaci powolnego wstrzyknięcia – zazwyczaj do 1 minuty).
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dichlorek radu Ra-223 jest preparatem radiofarmaceutycznym przeznaczonym do terapii, emitującym cząstki alfa. Jego substancja czynna, rad-223 (w postaci dichlorku radu-223), naśladuje wapń i selektywnie obiera za cel kości, zwłaszcza obszary przerzutów do kości, poprzez tworzenie kompleksów z minerałem kostnym -hydroksyapatytem. Wysoce liniowy transfer energii emiterów alfa (80 keV/μm) prowadzi do występowania wysokiej częstości pęknięć helisy DNA w sąsiadujących komórkach nowotworowych, co prowadzi do silnego działania cytotoksycznego. Dodatkowe skutki działania produktu leczniczego na mikrośrodowisko guza, w tym osteoblasty oraz osteoklasty może przyczynić się do skuteczności obserwowanej in vivo. Zasięg oddziaływania cząstek alfa radu-223 wynosi poniżej 100 μm (mniej niż 10 średnic komórek), co minimalizuje uszkodzenie otaczających tkanek prawidłowych.

5.4.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny dichloru radu Ra-223.

Tab. 39. Status rejestracyjny dichloru radu Ra-223.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 listopada 2013. Decyzja Komisji Europejskiej (procedura centralna).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Dichlorek radu Ra-223 jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych.
Status leku sierociego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak szczególnych warunków.*
Monitorowanie stosowania technologii	Brak szczególnych warunków.** Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Dodatkowe monitorowanie jest powszechnym zaleceniem EMA dla nowych produktów leczniczych.
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
Kompetencje personelu	Dichlorek radu Ra-223 powinien być podawany wyłącznie przez personel upoważniony do stosowania preparatów radiofarmaceutycznych w wyznaczonych placówkach klinicznych i po ocenie pacjenta przez wykwalifikowanego lekarza.

* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

** Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP), przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

5.4.2 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania dichloru radu Ra-223 jest stosowanie w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem.⁷

⁷ Jednoczesne stosowanie z abirateronem i prednizonem/prednizolonem lub z antagonistami receptora androgenowego drugiej generacji, takimi jak enzalutamid: Wstępna analiza danych z badania klinicznego

5.4.3 Przedawkowanie

Nie zgłaszano przypadków niezamierzonego przedawkowania prod dichlorku radu Ra-223 podczas badań klinicznych.

Nie istnieje swoiste antidotum. W przypadku niezamierzonego przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie potencjalnego toksycznego działania hematologicznego i na przewód pokarmowy.

Pojedyncze dawki dichlorku radu Ra-223 o aktywności do 276 kBq na kg masy ciała oceniano w badaniu klinicznym fazy I i nie zaobserwowano toksyczności ograniczającej dawkę.

5.4.4 Działania niepożądane

Ogólny profil bezpieczeństwa dichlorku radu Ra-223 jest oparty na danych uzyskanych od 600 pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 w badaniu fazy III.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) u pacjentów otrzymujących dichlorek radu Ra-223 były biegunka, nudności, wymioty i małopłytkowość.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość i neutropenia.

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania dichlorku radu Ra-223 przedstawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$).

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

Tab. 40. Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223.

Układ/narząd (MedDRA)	Częstość występowania, działania niepożądane
zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często: małopłytkowość

obejmującego pacjentów nieleczonych dotychczas chemioterapią z bezobjawowym lub skąpoobjawowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację i z chorobą postępującą z przerzutami do kości wykazała zwiększoną częstość występowania złamań i zgonów wśród pacjentów otrzymujących Xofigo w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem. Równoczesne stosowanie bisfosfonianów lub denozumabu prowadziło do zmniejszenia częstości występowania złamań kostnych w obu grupach terapeutycznych. Z tego względu produkt Xofigo jest przeciwwskazany do stosowania w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem. Nie potwierdzono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Xofigo w skojarzeniu z antagonistami receptora androgenowego drugiej generacji, takimi jak enzalutamid.

Układ/narząd (MedDRA)	Częstość występowania, działania niepożądane
	często: neutropenia, pancytopenia, leukopenia niezbyt często: limfopenia
zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często: biegunka, wymioty, nudności
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Małopłytkowość i neutropenia

Małopłytkowość (wszystkich stopni) występowała u 11,5% pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 i u 5,6% pacjentów otrzymujących placebo. Małopłytkowość stopnia 3. i 4. była obserwowana u 6,3% pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 i u 2% pacjentów otrzymujących placebo. Ogółem częstość występowania małopłytkowości stopnia 3. i 4. była mniejsza u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio docetakselu (2,8% u pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 wobec 0,8% u pacjentów otrzymujących placebo), w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali uprzednio docetaksel (8,9% u pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 wobec 2,9% u pacjentów otrzymujących placebo). Wśród pacjentów w stadium EOD4 („superscan”) trombocytopenia (dowolnego stopnia) występowała u 19,6% pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 i u 6,7% pacjentów otrzymujących placebo. Trombocytopenia w stopniu 3. i 4. była obserwowana u 5,9% pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 i u 6,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Neutropenia (wszystkich stopni) występowała u 5% pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Neutropenia stopnia 3. i 4. była obserwowana u 2,2% pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ogółem częstość występowania neutropenii stopnia 3. i 4. była mniejsza u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio docetakselu (0,8% u pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 wobec 0,8% u pacjentów otrzymujących placebo), w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali uprzednio docetaksel (3,2% u pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 wobec 0,6% u pacjentów otrzymujących placebo).

W badaniu fazy I stan maksymalnego zmniejszenia liczby neutrofilii (nadir) i płytek krwi występowały po 2 - 3 tygodniach po podaniu dożylnym pojedynczej dawki dichlorku radu Ra-223 o.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejsce wstrzyknięcia stopnia 1. i 2., takie jak rumień, ból i obrzęk, zgłaszano u 1,2% pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 i u 0% pacjentów otrzymujących placebo.

Wtórne nowotwory złośliwe

Dichlorek radu Ra-223 przyczynia się do ogólnej długoterminowej, kumulującej się ekspozycji pacjenta na promieniowanie jonizujące. Długoterminowe, skumulowane narażenie na promieniowanie jonizujące może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka i rozwoju wad wrodzonych. Szczególnie może dojść do zwiększenia ryzyka wystąpienia kostniakomięsaka (osteosarcoma), zespołu mielodysplastycznego i białaczki. W badaniach klinicznych w czasie obserwacji trwającej do trzech lat nie zgłoszono przypadków raka wywołanego przez dichlorek radu Ra-223.

6 Efekty zdrowotne (O)

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:⁹⁰

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

Na warsztatach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków z 2004 r.⁹¹ jako wyniki końcowe akceptowane w badaniach klinicznych dotyczących HRPC, na podstawie których zatwierdzono substancje lecznicze w tym wskazaniu, wymieniono:

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

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

W drugim rzucie chemioterapii FDA proponuje przeprowadzanie badań klinicznych oceniających:

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

^BPreferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).⁹² W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi nowotworu (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

W załączniku do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym konkretnych nowotworów, zwrócono uwagę na heterogeniczność HRPC.⁹³ Z tego powodu autorzy radzą rozważyć wykonanie badania w grupie niskiego i wysokiego ryzyka. Ocena odpowiedzi powinna być wykonywana zgodnie z kryteriami RECIST, o ile to jest możliwe. Występowanie nowych przerzutów do kości jako markera choroby postępującej może być akceptowalne, jeżeli określone są wcześniej zdefiniowane kryteria (np. kryteria PCWG2). Wzrost PSA może stanowić część składową definicji progresji choroby, ale jako samodzielna ocena nie może stanowić pierwszorzędowego punktu końcowego. Jako odpowiednie miary efektów powinny być rozważane TTSP, PFS i OS.

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

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

- 1) ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:
 - przeżycie całkowite,
 - przeżycie wolne od progresji choroby;
 - pozostałe wyniki:
 - progresja nowotworu;
 - progresja PSA;
 - progresja bólu;
 - odpowiedź nowotworu;
 - odpowiedź PSA;
 - odpowiedź w odniesieniu do bólu;
 - stopień sprawności wg ECOG;
 - natężenie bólu;

2) a w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zgony (w tym >30 dni od ostatniej dawki leku);
- zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie, ZN ≥ 3 stopnia, ciężkie ZN, ZN prowadzące do trwałego przerwania leczenia, ZN prowadzące do zgonu łącznie;
- zaburzenia hematologiczne ≥ 3 stopnia ciężkości;
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia ciężkości.

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

6.1 Rodzaj i jakość dowodów (S)

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa kabazytakselu (oraz badania RCT dla ABI, ENZ, RAD) oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej kabazytakselu (bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.

7 Podsumowanie

Kabazytaksel zarejestrowany jest w leczeniu chorych z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz ekonomicznych konsekwencji stosowania kabazytakselu (Jevtana®) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej.

Zasadność wnioskowania o refundację leku w wybranej populacji z mHRPC konsultowana była również ze środowiskiem onkologicznym w Polsce.

Należy podkreślić, że terapia kabazytakselem, zwiększając długość życia, wpisuje się również w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.⁹⁴

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 41. Kontekst kliniczny w g schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu
interwencja (I)	<p>cabazitaksel (Jevtana[®], Sanofi-Aventis Sp. z o.o.) w skojarzeniu z prednizolem lub prednizolonem;</p>
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> abirateron (Zytiga[®], Janssen-Cilag International NV) w skojarzeniu z prednizolem lub prednizolonem, enzalutamid (Xtandi[®], Astellas Pharma Europe B.V.), dichlorek radu Ra-223 (Xofigo[®], Bayer)
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby; pozostałe wyniki: <ul style="list-style-type: none"> progresja nowotworu; progresja PSA; progresja bólu; odpowiedź nowotworu; odpowiedź PSA; odpowiedź w odniesieniu do bólu; stopień sprawności wg ECOG; natężenie bólu; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgony (w tym >30 dni od ostatniej dawki leku); zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie, ZN ≥3 stopnia, ciężkie ZN, ZN prowadzące do trwałego przerwania leczenia, ZN prowadzące do zgonu łącznie; zaburzenia hematologiczne ≥3 stopnia ciężkości; niehematologiczne zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia ciężkości.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> efektywność kliniczna — badania randomizowane z grupą kontrolną, opracowania wtórne — przeglądy systematyczne, efektywność praktyczna — brak ograniczenia ze względu na typ badań.

8 Aneks

8.1 Poziomy dowodów i stopnie zaleceń wg ESMO

W poniższej tabeli przedstawiono poziomy dowodów (I-V) i stopnie zaleceń (A-D) zgodnie z Europejskim Towarzystwem Onkologii Klinicznej (ang. *European Society for Medical Oncology*, ESMO).⁵⁷

Tab. 42. Poziomy dowodów (I-V) i stopnie zaleceń (A-D) wg ESMO.⁵⁷

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


Źródło: Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among haematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139-144.

[REDACTED]

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

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
-------------------	-------------------	-------------------

<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
-------------------	--	-------------------

 The first column of the table contains redacted text, represented by several thick black horizontal bars of varying lengths, completely obscuring the underlying content.		
---	--	--

8.3 Mitoksantron charakterystyka

Dane dotyczące mitoksantronu przedstawiono dodatkowo ze względu na wyniki badania RCT dostępnego dla CAB, w którym CAB+PRE porównywano z MIT+PRE (badanie TROPIC).

Dane dotyczące mitoksantronu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, tj. charakterystyki produktu Mitoksantron Accord i produktu Mitoksantron Ebewe.⁹⁵

Oba preparaty stanowią koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji o mocy 2 mg/ml.

Tab. 43. Zestawienie danych dotyczących mitoksantronu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<p>koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji o mocy 2 mg/ml</p> <p>Mitoksantron Accord dostępny jest we fiolkach 5, 10 ml i 15 ml; dostępne opajowania i kody EAN: 1 fiol. 5 ml, 5909991238896, Rpz; 1 fiol. 10 ml, 5909991238872, Rpz; 1 fiol. 15 ml, 5909991238889, Rpz; 5 fiol. 5 ml, 5909991238902, Rpz; 5 fiol. 10 ml, 5909991238919, Rpz; 5 fiol. 15 ml, 5909991238926, Rpz; 10 fiol. 5 ml, 5909991238933, Rpz; 10 fiol. 10 ml, 5909991238957, Rpz; 10 fiol. 15 ml, 5909991238940, Rpz.</p> <p>Mitoksantron Ebewe dostępny jest we fiolkach 5 i 10 ml; dostępne opajowania i kody EAN: 1 fiol. 5 ml, 5909991018207, Rpz; 1 fiol. 10 ml, 5909991018269, Rpz; 5 fiol. 5 ml, 5909991018245, Rpz; 5 fiol. 10 ml, 5909991018276, Rpz; 10 fiol. 5 ml, 5909991018252, Rpz; 10 fiol. 10 ml, 5909991018283, Rpz.</p>
Kod ATC i nazwa grupy	antracykliny i substancje pokrewne, kod ATC: L01DB07.
Substancja czynna	Mitoksantron
Wskazanie dotyczące CRPC	Mitoksantron jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w leczeniu paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.
Dawkowanie w CRPC	<p>Biorąc pod uwagę dane z dwóch badań porównujących leczenie skojarzone mitoksantronu z kortykosteroidami z leczeniem samymi kortykosteroidami, zalecane dawkowanie mitoksantronu, to 12 do 14 mg/m² pc. podawane w krótkiej infuzji dożyłnej co 21 dni w skojarzeniu z małą dawką kortykosteroidów doustnych.</p> <p>Pacjenci onkologiczni, którzy otrzymali dawkę skumulowaną 140 mg/m² pc. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, mają skumulowane 2,6% ryzyko wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. Z tego powodu pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów toksycznego działania na serce oraz wypytywani o objawy niewydolności serca przed i podczas leczenia.</p>

Droga podania	Dożylnie (infuzja)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Mitoksantron jest lekiem działającym na DNA, który wbudowuje się w łańcuch kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) za pośrednictwem wiązań wodorowych, powodując powstawanie wiązań krzyżowych i pęknięcie nici. Mitoksantron zakłóca także działanie kwasu rybonukleinowego (RNA) i jest silnym inhibitorem topoizomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Ma działanie komórkobójcze zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące hodowle komórek ludzkich, co wskazuje, że nie działa specyficznie na fazy cyklu komórkowego; jest aktywny wobec szybko proliferujących i wolnorozwijających nowotworów. Mitoksantron blokuje cykl komórkowy w fazie G2, co prowadzi do wzrostu ilości komórkowego RNA i poliploidalności.</p> <p>W badaniach in vitro wykazano, że mitoksantron hamuje proliferację limfocytów B, limfocytów T i makrofagów oraz upośledza prezentację antygenów, jak również zwiększa działanie interferonu gamma, czynnika martwicy nowotworu alfa i interleukiny-2.</p>

8.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny mitoksantronu.

Tab. 44. Status rejestracyjny mitoksantronu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Mitoxantron Accord - nr pozwolenia 22685, procedura wzajemnego uznania; data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.09.2015.</p> <p>Mitoxantron Ebewe - nr pozwolenia 20640, procedura narodowa; data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8.10.2012.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Mitoksantron jest wskazany do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu raka piersi z przerzutami; • w leczeniu chłoniaka nieziarnicznego (ang. non-Hodgkin lymphoma, NHL); • w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych; • w ramach schematów leczenia skojarzonego, w leczeniu indukującym remisję przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przełomu blastycznego; • w skojarzeniu z kortykosterydami w leczeniu paliatywnym (np. łagodzeniu bólu) w związku z opornym na kastrację, zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego; • w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną rzutową postacią stwardnienia rozsianego i szybko postępującą niepełnosprawnością w sytuacji, w której nie ma innych możliwości leczenia.
Status leku sierociego	Brak

Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak
Monitorowanie stosowania technologii	Brak
Warunki dostępności	wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz)
Kompetencje personelu	Mitoksantron powinien być podawany pod nadzorem lekarza z odpowiednim doświadczeniem w stosowaniu cytotoksycznej chemioterapii.

8.3.2 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania mitoksantronu stanowią:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w tym na siarczyny, jakie mogą powstać w procesie wytwarzania mitoksantronu.

8.3.3 Przedawkowanie

Nie ma znanej swoistej odtrutki na mitoksantron.

Zgłoszono przypadki przypadkowego przedawkowania. Czterech pacjentów, którzy otrzymali dawkę 140 do 180 mg/m² pc. w jednym bolusie dożylnym zmarło z powodu ciężkiej leukopenii i zakażenia. W razie dłuższych okresów ciężkiej mielosupresji konieczne może być wspomaganie układu krwiotwórczego i leczenie przeciwdrobnoustrojowe.

Nie oceniano pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, jednakże mitoksantron silnie wiąże się z tkankami jest bardzo mało prawdopodobne, aby dializa otrzewnowa lub hemodializa mogła osłabić działanie lecznicze lub toksyczne.

W zależności od zastosowanego dawkowania i stanu fizycznego pacjenta może wystąpić toksyczne działanie wobec układu krwiotwórczego, przewodu pokarmowego, wątroby lub nerek. W przypadku przedawkowania należy dokładnie monitorować stan pacjenta. Należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące.

8.3.4 Działania niepożądane

Najpoważniejsze działania niepożądane mitoksantronu, to toksyczne działanie na mięsień sercowy i supresja szpiku kostnego. Najczęstsze działania niepożądane mitoksantronu (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów), to niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, zakażenia, zanik krwawień miesięczkowych, łysienie, nudności i wymioty.

Działania niepożądane dla mitoksantronu stosowanego w leczeniu nowotworów przedstawiono w poniższej tabeli wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości

zdefiniowano następująco: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$), *częstość nieznaną* (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tab. 45. Działania niepożądane mitoksantromu.

Układ/narząd	Częstość występowania, działania niepożądane
zaburzenia serca	<p>często: zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego (w tym przypadki zakończone zgonem)</p> <p>niezbyt często: arytmia, rzadkoskurcz zatokowy, nieprawidłowy zapis EKG, zmniejszenie lew okomorowej frakcji wyrzutowej</p> <p>rzadko: kardiomiopatia</p>
zaburzenia krwi i układu chłonnego	<p>bardzo często: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia</p> <p>często: trombocytopenia, granulocytopenia</p> <p>niezbyt często: mielosupresja, niewydolność szpiku kostnego, nieprawidłowości liczba krwinek białych</p>
zaburzenia układu nerwowego	<p>często: ospałość</p> <p>niezbyt często: niepokój, splątanie, ból głowy, parestezje</p>
zaburzenia oka	<p>niezbyt często: przebarwienie twardówki</p>
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p>często: duszność</p>
zaburzenia żołądka i jelit	<p>bardzo często: nudności, wymioty</p> <p>często: biegunka, zaparcie, zapalenie jamy ustnej</p> <p>niezbyt często: ból brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie błon śluzowych, zapalenie trzustki</p>
zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p>niezbyt często: zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi, nefropatia toksyczna, zmiana koloru moczu</p>
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p>bardzo często: łysienie</p> <p>niezbyt często: wysypka, rumień, zaburzenia paznokci, przebarwienie skóry, martwica tkanek (po wynaczeniu)</p>
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p>często: jadłowstręt</p> <p>niezbyt często: wahania masy ciała, zespół rozpadu guza nowotworowego</p>

Układ/narząd	Częstość występowania, działania niepożądane
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<p>węgielca (ang. TLS)*</p> <p>bardzo często: zakażenia (w tym zakończone zgonem)</p> <p>niezbyt często: zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych posocznica zakażenia oportunistyczne</p> <p>rzadko: zapalenie płuc</p>
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	niezbyt często: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka
zaburzenia naczyniowe	niezbyt często: uraz, krwawienia, niedociśnienie
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p>często: gorączka, zmęczenie, astenia</p> <p>niezbyt często: obrzęk, wynaczynienie, zaburzenia smaku**</p>
zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często: reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne (w tym wstrząs)
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często: brak miesiączki (może być długotrwały i może odpowiadać przedwczesnej menopauzie)

* TLS najczęściej związany jest z białaczką limfoblastyczną z limfocytów T lub B lub z chłoniakiem nieziarniczym (NHL); ** Zgłaszano przypadki wynaczynienia w miejscu infuzji, mogącego spowodować rumień, obrzęk, ból, pieczenie i (lub) niebieskie przebarwienie skóry. Wynaczynienie może spowodować martwicę tkanek, również z koniecznością opracowania chirurgicznego i przeszczepienia skóry. Zgłaszano także zapalenie żyły w miejscu infuzji.

Spis tabel

Tab. 1. Objawy raka gruczołu krokowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby.....	19
Tab. 2. Liczba zachorowań i zgonów na RGK (kod ICD-10 C61) w Polsce w latach 1999-2015 wg danych KRN.....	23
Tab. 3. Lista kolejności województw według wielkości standaryzowanych współczynników zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (ICD-10 C61) w Polsce w 2015 r.....	24
Tab. 4. Chorzy na raka gruczołu krokowego* (ICD-10 C61) w Polsce leczeni DOC w latach 2013-2017 oraz ABI w latach 2014-2017 wg danych NFZ.**.....	28
Tab. 5. RGK – obciążenie chorobą w Polsce — DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).....	29
Tab. 6. RGK – obciążenie chorobą w Polsce w 2016 r. w podziale na wiek chorych — DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).....	29
Tab. 7. RGK – obciążenie chorobą w Polsce w 2016 r. w porównaniu do wybranych krajów Europy — DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).....	30
Tab. 8. Wskaźniki przeżyć obserwowanych i względnych według wieku pacjentów w chwili rozpoznania (chorzy w wieku 15-99 lat zdiagnozowani w latach 2000-2002).....	33
Tab. 9. Średnie przeżycie chorych z HRPC.....	34
Tab. 10. Ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego w zależności od poziomu PSA we krwi.....	35
Tab. 11. Zmiana sumarycznej komponenty fizycznej i psychicznej w grupie chorych na raka stercza (Reeve 2009). ⁴⁹	39
Tab. 12. Wytyczne postępowania w CRPC.....	41
Tab. 13. Chorzy na raka gruczołu krokowego* (ICD-10 C61) w Polsce leczeni ABI w latach 2014-2017 wg danych NFZ.**.....	49
Tab. 14. Prognozowana liczba chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu w kolejnych latach.....	51
Tab. 15. Udziały leków przyjęte w analizie w kolejnych latach.*.....	53
Tab. 16. Liczba chorych przyjęta w analizie w kolejnych latach — wariant podstawowy*.....	54
Tab. 17. Liczba chorych przyjęta w analizie w kolejnych latach — wariant minimalny*.....	54
Tab. 18. Liczba chorych przyjęta w analizie w kolejnych latach — wariant maksymalny*.....	55
Tab. 19. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.....	56
Tab. 20. Zalecana modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u chorych otrzymujących kabazytaksel.....	57
Tab. 21. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	58
Tab. 22. Częstości zgłaszanych działań niepożądanych i zaburzeń hematologicznych u chorych otrzymujących kabazytaksel (25 mg/m ² co 3 tygodnie) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (10 mg/d) w badaniu TROPIC (371 chorych).....	60
Tab. 23. Kraje UE i EFTA, w których kabazytaksel objęty jest finansowaniem ze środków publicznych.....	66
Tab. 24. Wnioskowany sposób finansowania.....	67
Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.....	68

Tab. 26. [REDACTED]	73
Tab. 27. [REDACTED]	73
Tab. 28. [REDACTED]	74
Tab. 29. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii kabazytakselem, abirateronem, enzalutamidem i radem-223 u chorych z CRPC po DOC.	75
Tab. 30. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dla kabazytakselu – zestawienie.....	87
Tab. 31. Ceny abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 zgodnie z Obwieszczeniem MZ.....	95
Tab. 32. Zestawienie danych dotyczących abirateronu.....	97
Tab. 33. Status rejestracyjny abirateronu.....	98
Tab. 34. Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.....	101
Tab. 35. Zestawienie danych dotyczących enzalutamidu.....	104
Tab. 36. Status rejestracyjny enzalutamidu.....	105
Tab. 37. Działania niepożądane zidentyfikowane w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.....	106
Tab. 38. Zestawienie danych dotyczących dichlorku radu Ra-223.....	109
Tab. 39. Status rejestracyjny dichlorku radu Ra-223.....	110
Tab. 40. Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223.....	111
Tab. 41. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	118
Tab. 42. Poziomy dowodów (I-V) i stopnie zaleceń (A-D) wg ESMO.....	119
Tab. 43. Zestawienie danych dotyczących mitoksantronu.....	124
Tab. 44. Status rejestracyjny mitoksantronu.....	125
Tab. 45. Działania niepożądane mitoksantronu.....	127

Spis rycin

Ryc. 1. Zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 2011-2013 w zależności od wieku.	21
Ryc. 2. Trendy zachorowalności na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 1980-2013.....	22
Ryc. 3. Trendy zachorowalności na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 1980-2013 w wybranych grupach wieku.	22
Ryc. 4. Umieralność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 2011-2013 w zależności od wieku.	26
Ryc. 5. Trendy umieralności na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 1965-2013.....	27
Ryc. 6. Trendy umieralności na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 1965-2013 w wybranych grupach wieku.	27
Ryc. 7. Liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 1999-2015 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2020 (trend wykładniczy).....	28
Ryc. 8. Wskaźniki 1-roczyń i 5-letnich przeżyć względnych u chorych na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce.	32
Ryc. 9. Liczba chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu w kolejnych latach.	50

Piśmiennictwo

- ¹ Interna Szczeklika 2016. Zespółred. P. Gajewskii i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- ² Hormone Refractory Prostate Cancer. <http://www.hr pca.org/definitionofhrpc.html> [stan na 07.01.2013].
- ³ Strum S. Important Principles in Chemotherapy: Regimens Treating Androgen-Independent Prostate Cancer. PCRI INSIGHTS 1999;2(4):10-6.
- ⁴ Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2017. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/> [stan na 15.03.2018].
- ⁵ Nelson JB, Kantoff PW, Sartor OA, Petrylak DP. New alternatives for the management of patients with hormone-refractory prostate cancer. Review 2006;6(4c):300-12.
- ⁶ Haldar S, Basu A, Croce CM. *Bcl-2* is the guardian of microtubule integrity. Cancer Res 1997;57(2):229-33.
- ⁷ Navone N, Troncoso P, Pisters LL, Goodrow TL, Palmer JL, Nichols WW, von Eschenbach AC, Conti CJ. *p53* protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 1993;85(20):1657-69.
- ⁸ Stapleton A, Timme T, Gousse A, Li Q, Tobon A, Kattan M, Slawin K, Wheeler T, Scardino P, Thompson T. Primary human prostate cancer cells harboring *p53* mutations are clonally expanded in metastases. Clin Cancer Res 1997;3(8):1389-97.
- ⁹ Bauer J, Sesterhenn IA, Mostofi F, McLeod D, Srivastava S, Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins *p53* and *bcl-2* are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. J Urol 1996;156(4):1511-6.
- ¹⁰ Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills SE, Frierson HF Jr. *p53*, *bcl-2* and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. J Urol 1997;158(1):131-7.
- ¹¹ MacGrogan D, Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer. Semin Cancer Biol 1997;8(1):11-9.
- ¹² Kim I, Ahn H, Zelner D, Shaw J, Lang S, Kato M, Oefelein M, Miyazono K, Nemeth J, Kozlowski J, Lee C. Loss of expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumour grade in human prostate cancer tissues. Clin Cancer Res 1996;2(8):1255-61.
- ¹³ Koivisto P, Schleutker J, Helin H, Ehren-van Eekelen C, Kallioniemi OP, Trapman J. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. Clin Cancer Res 1999;5(11):3578-82.

- ¹⁴ Taplin M, Bubley G, Shuster T, Frantz M, Spooner A, Ogata G, Keer H, Balk S. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995;332(21):1393-8.
- ¹⁵ Elo J, Kvist L, Leinonen K, Isomaa V, Henttu P, Lukkarinen O, Vihko P. Mutated human androgen receptor gene detected in a prostatic cancer patient is also activated by estradiol. *J Clin Endocr Metab* 1995;80(12):3494-500.
- ¹⁶ Ruijter E, van de Kaa C, Miller G, Ruitter D, Debruyne F, Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev* 1999;20(1):22-45.
- ¹⁷ Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, Reed JC, Isaacs TJ. Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostate cancers. *Clin Cancer Res* 1996;2(2):389-98.
- ¹⁸ Taplin M, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner C, Woda B, Picus J, Stadler W, Hayes D, Kantoff P, Vogelzang N, Small E; Cancer and Leukemia Group B Study 9663. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *Clin Oncol* 2003;21(14):2673-8.
- ¹⁹ Krajowy Rejestr Nowotworów. O nowotworach. Gruczoł krokowy. <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/> [stan na 20.03.2018 r.].
- ²⁰ American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. Atlanta: American Cancer Society 2018.
- ²¹ Olszewski W, Robbins S, Kumar V. Patologia. Elsevier 2005.
- ²² Prostandard. HRPC. <https://www.hrpc.edu.pl> [stan na 26.03.2012].
- ²³ ProstateLine - AstraZeneca International website for healthcare professionals, <http://www.prostateline.com/> [stan na 07.01.2013].
- ²⁴ Safdar M, Khan A. Incidence, epidemiology, and prevention of cancer and management of cancer patients - an overview. *J Med Sci* 2003;3(5-6):429-56.
- ²⁵ GLOBOCAN Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012. Cancer Fact Sheets: Prostate Cancer. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp> [stan na 21.07.2018].
- ²⁶ Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia, dane statystyczne. Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (C61). <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/> [stan na 21.07.2018 r.].
- ²⁷ Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2012.
- ²⁸ Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2011.
- ²⁹ Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> [stan na 21.07.2018].

-
- ³⁰ World Health Organization. Health statistics and information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ [stan na 21.07.2018 r]
- ³¹ Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). <http://www.healthdata.org/gbd> [stan na 21.07.2018 r.].
- ³² Wiechno P, Demkow T. Zasady postępowania u chorych na hormonoopornego raka stercza. *Przegląd Urologiczny* 2006;7/5(39). <http://www.przeglad-urologiczny.pl> [stan na 26.04.2012].
- ³³ National Institute for Health and Clinical Excellence. Proposed Health Technology Appraisal. Abiraterone for the treatment of chemotherapy naive metastatic castration-resistant prostate cancer. Draft scope (Pre-referral). Appendix B. July 2011.
- ³⁴ Dobruch J, Modzelewska E, Popiel M i wsp. Stopień klinicznego zaawansowania raka stercza w momencie rozpoznania. *Urol Pol* 2006;59:269-74.
- ³⁵ Pęczkowski P, Pilichowska M, Madej G. Ocena przeżycia chorych na raka gruczołu krokowego zarejestrowanych w Centrum Onkologii w latach 1950-1994. *Onkol Pol* 1999;2(1):7-12.
- ³⁶ Rachtan J, Urbańska A, Sokołowski A, Galeta P. Epidemiologia nowotworów złośliwych w Krakowie i terenach wiejskich Regionu Krakowskiego, 1995. Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Kraków, 1997. ISBN:83-905641-4-9.
- ³⁷ Chudek J, Prajsner A. Stan wiedzy mężczyzn diagnozowanych i leczonych z powodu chorób rozrostowych prostaty na temat objawów, badań profilaktycznych i uleczalności raka prostaty. *Probl Med Rodz* 2007;9(4):28-34.
- ³⁸ European Randomised Study for Screening of Prostate Cancer, http://media.erspc-media.org/wp-content/uploads/2009/07/toscreenornottoscreen_white-paper_erspc.pdf [stan na 07.01.2013]
- ³⁹ Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Warszawa 2008. <http://www.onkologia.org.pl/doc/Biuletyn2006.pdf> [stan na 07.01.2013].
- ⁴⁰ Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce - wskaźniki 5-letnich przeżyć według województw. Warszawa 2010. http://www.onkologia.org.pl/doc/Przezycia_WOJ.pdf [stan na 07.01.2013].
- ⁴¹ Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002. Centrum Onkologii Instytut. Warszawa 2009. http://www.onkologia.org.pl/doc/Przezycia_Polska.pdf [stan na 07.01.2013].
- ⁴² Czech M. Farmakoekonomika - ekonomiczna ocena programów ochrony zdrowia. 2004, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej.
- ⁴³ WHO: Andrews G. A Glossary of Terms for Community Health Care and Services for Older Persons. WHO, Centre for Health Development, Ageing and Health Technical Report 2004;5. http://whqlibdoc.who.int/wkc/2004/WHO_WKC_Tech.Ser._04.2.pdf; Field Trial. WHOQOL-100 1995, http://www.who.int/mental_health/who_qol_field_trial_1995.pdf [stan na 07.01.2013].
-

- ⁴⁴ McLeod DG, Iversen P, See WA, et al: Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150mg plus standard care vs. standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(2):247-54.
- ⁴⁵ Nowicki A, Staniewska J, Tesmer I. Ocena jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego hospitalizowanych w trakcie radioterapii radykalnej. Część I. *Współczesna Onkologia* 2007;11(8):412-8.
- ⁴⁶ Moncada I, Martínez-Jabaloyas JM, Rodríguez-Vela L, Gutiérrez PR, Giuliano F, Koskimaki J, Farmer IS, Renedo VP, Schnetzler G. Emotional changes in men treated with sildenafil citrate for erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Med* 2009;6(12):3469-77.
- ⁴⁷ Harrington C, Campbell G, Wynne C, Atkinson C. Randomised, placebo-controlled, crossover trial of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction following external beam radiation treatment of prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54(3):224-8.
- ⁴⁸ Herr HW. Quality of life in prostate cancer patients. *CA Cancer J Clin* 1997;47(4):207-17.
- ⁴⁹ Reeve BB, Potosky AL, Smith AW, Han PK, Hays RD, Davis WW, Arora NK, Haffer SC, Clauser SB. Impact of cancer on health-related quality of life of older Americans. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(12):860-8.
- ⁵⁰ Ware J, Kosinski M. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1. Second Edition. Lincoln RI. Quality Metric Inc 2001.
- ⁵¹ Ware J, Snow KK, Kosinski M. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide. Lincoln RI: Quality Metric Incorporated 1993, 2000.
- ⁵² Ware J, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
- ⁵³ Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine* 2000;25:3130-9.
- ⁵⁴ Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid H-P, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2010. Thum. Zapła Ł. Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza. Polskie Towarzystwo Urologiczne 2011. <http://www.pturol.org.pl/pdf/EAU-do-internetu.pdf> [stan na 07.01.2013].
- ⁵⁵ Stelmach A, Potemski P, Borówka A, Chłosta P, Demokow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki P. Nowotwory układu moczowo-płciowego - 2013. Rak gruczołu krokowego. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [stan na 23.07.2018].
- ⁵⁶ Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. Epub 2016 Aug 25.

⁵⁷ Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v69-77. doi: 10.1093/annonc/mdv222. Epub 2015 Jul 22.

⁵⁸ ESMO. eUpdate – Prostate Cancer Algorithms. <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Algorithms> [stan na 23.07.2018 r.].

⁵⁹ Mohler JL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer (NCCN Guidelines®). Version 3.2018. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site [stan na 23.07.2018].

⁶⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. Prostate cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/cancer/prostate-cancer#interventional-procedures-guidance> [stan na 23.07.2018].

⁶² Microsoft. Wybieranie najlepszej linii trendu dla danych. <https://support.office.com/pl-pl/article/wybieranie-najlepszej-linii-trendu-dla-danych-1bb3c9e7-0280-45b5-9ab0-d0c93161daa8?ui=pl-PL&rs=pl-PL&ad=PL> [stan na 06.08.2018].

⁶³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zlecenie nr 015/2015. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3859-015-2015-zlc> [stan na 25.05.2018].

⁶⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zlecenie nr 008/2017. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4838-008-2017-zlc> [stan na 25.05.2018 r.].

⁶⁵ Czech Society for Oncology. Číselné podklady pro plánování nákladů léčebné péče v onkologii – analýzy dostupných populačních dat a predikce pro rok 2018. <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/24-41-ciselne-podklady-pro-planovani-nakladu-lecebne-pece-v-onkologii-analyzy-do/> [stan na 25.05.2018 r.].

⁶⁶ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Jevtana. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002018/human_med_001428.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125 [stan na 23.03.2018].

⁶⁷ Food and Drug Administration. JEVTANA (cabazitaxel) injection Label. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf [stan na 25.03.2012].

⁶⁸ 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).

⁶⁹ Zlecenie 008/2017. Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna wersja 1.1. MAHTA, Warszawa 2017. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4838-008-2017-zlc> [dostęp 20.12.2017].

⁷⁰ de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010 2;376(9747):1147-54.

⁷¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonooopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. 2012.

<http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=629>,

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-34-2012-kabazytaksel/11_OT_431_17_Kabazytaksel.pdf,

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-34-2012-kabazytaksel/RP_28_2012_kabazytaksel.pdf [stan na 14.01.2013].

⁷² National Institute for Health and Clinical Excellence. Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta391> [stan na 22.03.2018 r.].

⁷³ Scottish Medicines Consortium. Cabazitaxel (Jevtana). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabazitaxel-jevtana-resubmission-73511/> [stan na 22.03.2018 r.].

⁷⁴ Haute Autorite de Sante. Jevtana®, Xtandi® et Zytiga® (cabazitaxel, enzalutamide et abiraterone) : des progrès thérapeutiques pour certains cancers métastatiques de la prostate. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1528194/fr/jevtana-xtandi-et-zytiga-cabazitaxel-enzalutamide-et-abiraterone-des-progres-therapeutiques-pour-certains-cancers-metastatiques-de-la-prostate-fiche-bum [stan na 22.03.2018 r.].

⁷⁵ National Centre for Pharmacoeconomics National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE Ireland. Cabazitaxel (Jevtana®). <http://www.ncpe.ie/drugs/cabazitaxel-jevtana-for-prostate-cancer/> [stan na 22.03.2018 r.].

⁷⁶ March 2012 PBAC Meeting Outcomes - Positive Recommendations. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/positive-recommendations> [stan na 11.01.2013].

⁷⁷ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/4376H-7236W> [stan na 22.03.2018].

⁷⁸ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. Cabazitaxel (Jevtana®).

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2EC633A686BFEC95CA25799E00196E20/\\$File/Cabazitaxel%20JEVTANA.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2EC633A686BFEC95CA25799E00196E20/$File/Cabazitaxel%20JEVTANA.pdf) [stan na 11.01.2013].

⁷⁹ G-BA. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Cabazitaxel. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1470/> [stan na 22.03.2018].

⁸⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. 2012. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-34-2012-kabazytaksel/11_OT_431_17_Kabazytaksel.pdf, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-34-2012-kabazytaksel/RP_28_2012_kabazytaksel.pdf [stan na 07.10.2016].

⁸¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018. <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [stan na 27.07.2018].

⁸² Rozporządzenie 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.

⁸³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

⁸⁴ Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali. Komunikat DGL. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html> [stan na 27.07.2018].

⁸⁵ European Medicines Agency. Zytiga. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [stan na 24.07.2018].

⁸⁶ de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 26;364(21):1995-2005.

⁸⁷ Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; the COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Dec 10.

⁸⁸ European Medicines Agency. Xtandi.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [stan na 24.07.2018].

⁸⁹ European Medicines Agency. Xofigo.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [stan na 23.03.2018].

⁹⁰ Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

⁹¹ FDA Public Workshop on Clinical Trial Endpoints in Prostate Cancer. June 21-22, 2004 - Bethesda, Maryland. Tuesday, June 22.

⁹² European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/205/95.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [stan na 16.01.2013].

⁹³ European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf [stan na 17.01.2013].

⁹⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. Dz.U.09.137.1126
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=&ml=pl&mi=96&mx=0&mt=&my=9&ma=013512> [stan na 07.01.2013].

⁹⁵ URPL. Rejestr produktów leczniczych. <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zagadnienia-rejestracyjne/rejestr-produkt%C3%B3w-leczniczych> [stan na 23.03.2018].