



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Xtandi (enzalutamid)**

**we wskazaniu:**

rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61)  
u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których  
nie wystąpiła oporność krzyżowa

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.43.2019

Data ukończenia: 19.06.2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Astellas Pharma Europe B.V.)

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Astellas Pharma Europe B.V.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ABI</b>	Octan abirateronu
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AUA</b>	American Urological Association
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CAB</b>	Kabazytaksel
<b>CARE</b>	Community. Academic. Research. Education
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario Clinical
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CRPC</b>	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DOC</b>	Docetaksel
<b>DRE</b>	badanie per rectum – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego (DRE, ang. digital rectal examination)
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
<b>ENZ</b>	Enzalutamid
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>INR</b>	Czas protrombinowy (ang. International Normalized Ratio)
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LHRH</b>	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. luteinizing-hormone-releasing hormone)
<b>mCRPC</b>	Przerzutowy rak gruczoł krokowego oporny na kastrację (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>LVEF</b>	Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. Left Ventricular Ejection Fraction)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
<b>PRES</b>	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome)
<b>PSA</b>	Antygen specyficzny dla prostaty (ang. prostate specific antigen)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

---

<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka
<b>RECIST</b>	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group
<b>SEOM</b>	Spanish Society of Medical Oncology
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TRUS</b>	Ultrasonografia przezodbytnicza (ang. transrectal ultrasonography)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	6
2. Podsumowanie .....	7
3. Przedmiot i historia zlecenia .....	9
4. Problem decyzyjny .....	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	16
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....	17
6.1. Opis metodyki .....	17
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	17
7. Bezpieczeństwo stosowania .....	23
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa – enzalutamid .....	23
7.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa – kabazytaksel.....	25
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....	28
9. Konkurencyjność cenowa .....	29
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	30
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....	31
12. Opinie ekspertów.....	36
13. Piśmiennictwo .....	37
14. Załączniki.....	38
14.1 Diagram selekcji badań .....	38
14.2 Strategie wyszukiwania .....	39

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego: 28.05.2019, PLD.46434.277.2019.4.AB

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Xtandi (enzalutamid), kapsułki miękkie, 40 mg

- Wnioskowane wskazanie:

rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa

---

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
  - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
- 

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 opakowania 40 mg po 112 kapsułek miękkich / 3 cykle 28-dniowe

---

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi  $<50$  ng/ml (lub  $1,7$  nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie badań laboratoryjnych lub radiologicznych. Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie od szóstej dekady życia osiągając maksimum po 75 roku życia.

Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest jednoznaczna z chorobą uogólnioną – 10-letnie przeżycie swoiste dla raka stercza w zależności od zaawansowania nowotworu według RTOG waha się od 34% do 75%.

### Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności klinicznej włączono 3 opracowania wtórne: dwa przeglądy systematyczne Maines 2015 i Lebda i 2015 oraz metaanalizę Petrelli 2015. Wyniki metaanalizy są zbieżne z wynikami przedstawionymi w przeglądach systematycznych Lebda i 2015 oraz Maines 2015 – zastosowanie sekwencji DOC → ABI → ENZ wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia, czasu do progresji choroby oraz u części pacjentów ze zmniejszeniem poziomu PSA  $\geq 50\%$ . W przeglądach systematycznych porównywano różne sekwencje terapeutyczne, z czego w ramach niniejszego opracowania uwzględniono dwie: DOC → ABI → ENZ (oceniwana interwencja) oraz DOC → ABI → CAB (interwencja alternatywna). Otrzymane wyniki mogą sugerować korzystniejszy efekt terapeutyczny dla schematu z wykorzystaniem kabazytakselu, jednak należy mieć na względzie, że włączone do przeglądu opracowania wtórne cechują się znacznymi ograniczeniami: brak badań RCT (wyniki pochodzą głównie z badań retrospektywnych), mała liczebność populacji, brak danych dla indywidualnych pacjentów (analizy przeprowadzono z użyciem skumulowanych wyników, co potencjalnie może zaburzać wyniki końcowe). Czynniki takie jak stan wyjściowy pacjentów, rodzaj przerzutów czy chociażby czas trwania follow-up, różnią się między sobą w poszczególnych badaniach, a mają one znaczący wpływ na wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów. W związku z powyższymi ograniczeniami nie jest możliwe jednoznaczne określenie wyższości sekwencji DOC → ABI → CAB nad sekwencją DOC → ABI → ENZ.

### Bezpieczeństwo

W przeglądzie systematycznym Lebda i 2015 nie odnoszono się do bezpieczeństwa stosowania enzalutamidu, natomiast w przeglądzie Maines 2015 wskazano, że octan abirateronu, enzalutamid i kabazytaksel mają odmienne profile toksyczności i sposób podania, co powinno być wzięte pod uwagę przy wyborze najwłaściwszej terapii w przypadku pacjentów starszych lub ze złym stanem sprawności. W metaanalizie Petrelli 2015 najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym enzalutamidu było zmęczenie (w części przypadków 3. i 4. stopnia), aczkolwiek nie we wszystkich włączonych badaniach przedstawiano dane dotyczące profilu bezpieczeństwa. Powyższy wynik jest zbieżny z ChPL Xtandi, gdzie jednym z bardzo częstych działań niepożądanych jest zmęczenie, a także ból głowy, uderzenia gorąca i nadciśnienie. Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa dla komparatora, tj. kabazytakselu, nie były raportowane we włączonych do przeglądu opracowaniach wtórnych. Jednakże zgodnie z ChPL Jevtana (kabazytaksel) najczęstszymi działaniami niepożądanymi są neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, jadłowstręt, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha, łysienie, ból pleców, ból stawów, krwiomocz, zmęczenie, astenia, gorączka.

**Wpływ na wydatki NFZ**

Cena netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Xtandi (112 kapsułek miękkich, 40 mg) wskazana we wniosku wynosi ██████ zł (cena hurtowa brutto: ██████ zł). Koszt netto wnioskowanej terapii dla jednego pacjenta (336 kapsułek (3 opakowania) po 40 mg w trzech 28-dniowych cyklach, tj. 4 kaps. na dobę) wynosi ██████ zł (██████ zł), natomiast koszt terapii kabazytakselem (komparator) wynosi ██████ (brutto: ██████), a więc jest ██████ niż koszt terapii enzalutamidem. Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Xtandi w ramach RDTL we wnioskowanym wskazaniu.

**Istnienie alternatywnej technologii medycznej**

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce uznano, że komparator dla ocenianej interwencji stanowi kabazytaksel.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 27 maja 2019 r., znak: PLD.46434.277.2019.4.AB (data wpływu do AOTMiT 28.05.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid), we wskazaniu „rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa”, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych. Dodatkowo we wniosku załączonym do zlecenia MZ zawarto informację, iż pacjent leczony był flutamidem, gosereliną, radioterapią, apoflutamem, leuproreliną, bikalutamidem i difereliną, abirateronem, docetakselem, a następnie enzalutamidem z dobrym skutkiem.

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, pacjent wcześniej leczony octanem abirateronu nie może być zakwalifikowany do leczenia enzalutamidem. Potwierdzają to dane NFZ, zgodnie z którymi do października 2018 r., spośród 3498 pacjentów leczonych octanem abirateronu w ramach wspomnianego programu lekowego, tylko 1 pacjent leczony był także enzalutamidem (pismo znak: DGL.4550.2.2019 2019.389.PD z dn. 3.01.2019, AWA Jevtana OT.4331.42.2018). Powyższe ograniczenia wynikają z podobnego mechanizmu działania wspomnianych leków i związanego z tym występowania krzyżowej oporności, co znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej (Odpowiedź MZ interpelacja 22665).

W związku z tym wydaje się, że przypadki pacjentów, którzy podobnie jak pacjent z wniosku załączonego do zlecenia MZ, byłiby uprzednio leczeni octanem abirateronu, a następnie enzalutamidem, będą sporadyczne.

*Źródło: zlecenie MZ, WLR marzec 2019, AWA Jevtana OT.4331.42.2018, Odpowiedź MZ interpelacja 22665, Rynek Zdrowia listopad 2018*

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi  $<50$  ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie: wyników badań laboratoryjnych (trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego PSA (ang. *prostate-specific antigen*) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)).

#### Oporność krzyżowa

W przypadku leków tej samej klasy możliwe jest wystąpienie oporności krzyżowej na leczenie. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań retrospektywnych wskazują na istnienie oporności krzyżowej między lekami skierowanymi na receptor antyandrogenowy, tj. między enzalutamidem a octanem abirateronu (Shore 2017, Lombard 2018). Eksperci kliniczni, których stanowiska wykorzystano w opracowaniu AWA Xtandi OT.4351.1.2017 wskazują na niskie prawdopodobieństwo (wg jednego z ekspertów poniżej 30%) uzyskania odpowiedzi klinicznej/biochemicznej po zastosowaniu enzalutamidu po wcześniejszym użyciu abirateronu w leczeniu CRPC (AWA Xtandi OT.4351.1.2017, Odpowiedź MZ interpelacja 22665). Jednakże mimo zjawiska oporności krzyżowej niektórzy pacjenci mogą odnieść kliniczną korzyść z zastosowania drugiej terapii antyandrogenowej (Shore 2017).

Źródło: AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018), AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne 2004, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 15.01.2019 r.), AWA Xtandi OT.4351.1.2017, Odpowiedź MZ interpelacja 22665, Shore 2017, Lombard 2018

#### Etiologia i patogenez

Etiologia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację nie została jeszcze dobrze poznana. Najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka jest predyspozycja dziedziczna. U mężczyzn, których krewni pierwszego stopnia (ojciec lub brat) zachorowali na ten nowotwór, ryzyko zachorowania jest dwukrotnie większe od ryzyka występującego u mężczyzn, których krewni nie byli dotknięci tym nowotworem. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest wiek – nowotwór ten najczęściej diagnozowany jest u osób po 65 r.ż.

Źródło: AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018), AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne 2004, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 15.01.2019 r.)

#### Rozpoznanie choroby

Zasadniczymi narzędziami służącymi do diagnostyki raka gruczołu krokowego są:

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

Potwierdzenia rozpoznania choroby dokonuje się na podstawie obecności gruczolakoraka w wycinkach gruczołu krokowego w metodzie biopsji rdzeniowej (ang. *biopsy cores*) lub w materiale cytologicznym uzyskanym w metodzie aspiracyjnej biopsji igłowej (ang. *aspiration needle cytology*). Badanie histopatologiczne rdzeni tkankowych pozwala na określenie stopnia histologicznej złośliwości guza (ang. *grading*). Oceny zaawansowania choroby i stwierdzenia ewentualnych przerzutów do innych narządów dokonuje się na podstawie scyntygrafii kości (wykrywającej obecność przerzutów do układu kostnego) oraz tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego (wykrywających obecność przerzutów do węzłów chłonnych).

Źródło: AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018), AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne 2004, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 15.01.2019 r.)

#### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu), czasem spotyka się

również krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą występować również objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny). U 90% chorych z CRPC stwierdza się obecność przerzutów do kości.

Około 5-10% raków stercza wykrywanych jest w stadium zaawansowanym. Pierwszym objawem w tej grupie chorych są zwykle dolegliwości ze strony układu kostnego: ból, ucisk innych wrażliwych struktur, rzadziej złamania wywołane przez przerzuty.

Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem – 1-3 lat. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest jednoznaczna z chorobą uogólnioną, aczkolwiek metaanaliza grup ryzyka wykonana przez RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) sugeruje, że pacjenci z cechą N1 (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych), ale jednocześnie innymi korzystnymi czynnikami prognostycznymi, zwłaszcza z niewielkim stopniem złośliwości histologicznej w skali Gleason (GS), mają stosunkowo dobre rokowanie co do 10-letniego czasu przeżycia swoistego dla choroby nowotworowej – przeżycie swoiste dla raka stercza w zależności od zaawansowania nowotworu według RTOG waha się od 34% do 75%.

Źródła: AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018), AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), Szczeklik 2017, PTOK 2013, KRN <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/> (data dostępu: 15.01.2019 r.), Rucińska 2013

## Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie od szóstej dekady życia osiągając maksimum po 75 roku życia. W 2014 roku współczynnik zachorowalności wyniósł 39/100 000, a współczynnik umieralności 12,63/100 000 (4440 zgonów). Zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce jest niższa o około 45% niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej - w 2010 roku współczynnik umieralności wyniósł 32,3/100 000, natomiast średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) – 69,5/100 000.

Źródło: AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018), AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), KRN <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/> (data dostępu: 15.01.2019)

## Aktualne postępowanie medyczne

Wybór metody leczenia jest uzależniony od stopnia zaawansowania choroby, stanu ogólnego oraz wieku pacjenta. W grupie chorych o małym ryzyku możliwa jest sama obserwacja. Leczenie radykalne (operacyjne, radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego, przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego  $\geq 10$  lat.

1. **Leczenie operacyjne** – prostatektomia radykalna polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych.
2. **Radioterapia** – można zastosować teleradioterapię lub brachyterapię.
3. **Leczenie hormonalne** – na ogół jest to metoda stosowana u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny. Najprostszą formą hormonoterapii (skuteczną i obciążoną małym ryzykiem powikłań) jest wycięcie jąder. Metoda ta jest jednak rzadko akceptowana przez pacjentów. Alternatywą jest kastracja farmakologiczna analogami LHRH, które zaburzają działanie osi hormonalnej podwzgórze-przysadka-jądra. Stosowanie tych leków prowadzi do obniżenia stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego.
4. **Inne metody** – u chorych w dobrym stanie ogólnym z odpornością na kastrację można zastosować chemioterapię (sama, lub w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym). Do kolejnych opcji leczenia raka gruczołu krokowego z przerzutami należą:
  - a) abirateron – wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP 17 i zmniejsza stężenie androgenów do poziomu niższego niż po kastracji chirurgicznej lub po zastosowaniu analogów LHRH
  - b) enzalutamid – kompetywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, hamując przemieszczenie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w przypadku raka opornego na leczenie antyandrogenami.

Źródła: AWA Xtandi (nr OT.4331.15.2018), Szczeklik 2017, PTOK 2013, AWA Jevtana (nr OT.4331.42.2018)

## 4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Xtandi, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsułek, kod EAN: 05909991080938
<b>Kod ATC</b>	L02BB04 (antyandrogeny)
<b>Substancja czynna</b>	enzalutamid
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa
<b>Dawkowanie</b>	4 kapsułki na dobę
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 cykle
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy (pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby). 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.</p> <p>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.</p>

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

Źródło: ChPL Xtandi, zlecenie MZ

### 4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 21 czerwiec 2013 (nr EU/1/13/846/001), Komisja Europejska* Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 21 stycznia 2019 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w: • leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (patrz punkt 5.1) • leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy Xtandi znajduje się pod dodatkowym nadzorem (jest intensywniej monitorowany niż inne leki) – na stronie EMA lek oznaczony jest czarnym trójkątem**. Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania leku.

Źródło: ChPL Xtandi,

\*[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002639/WC500144999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002639/WC500144999.pdf) [data dostępu: 31.05.2019]

\*\* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/medicines-under-additional-monitoring\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/medicines-under-additional-monitoring_pl.pdf) [data dostępu: 03.06.2019]

Enzalutamid był przedmiotem oceny Agencji w 2015 r. i 2018 r. we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, natomiast w 2014 r. i 2017 r. 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 latach 2014 oraz 2015 lek Xtandi otrzymał negatywne opinie Rady Przejrzystości oraz negatywne rekomendacje Prezesa, natomiast w latach 2017 oraz 2018 Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych enzalutamidu, a także rekomendacje Prezesa AOTMiT były pozytywne. Na chwilę obecną lek Xtandi jest finansowany w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego”, aczkolwiek zapisy tego programu umożliwiają stosowanie enzalutamidu wyłącznie po zastosowaniu docetakselu. Szczegółowe informacje przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<b>Wskazanie dot. leczenia pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (I linia leczenia)</b>	
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku</b>	<i>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)” (...).</i> <u>Uzasadnienie</u> <i>Enzalutamid jest lekiem o podobnej skuteczności jak AA (octan abirateronu) w raku gruczołu krokowego opornym na kastrację. Działania niepożądane ENZ (enzalutamid) występują częściej w porównaniu z AA. (...) Nie ma uzasadnienia dla wprowadzania nowego programu leczenia opornego na kastrację raka prostaty – wszystkie refundowane interwencje powinny być stosowane w ramach jednego programu.</i>
<b>Rekomendacja nr 80/2018 z dnia 29 sierpnia 2018 r.</b>	<i>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)” pod warunkiem obniżenia kosztów terapii oraz włączenia wnioskowanej technologii do istniejącego programu lekowego.</i> <u>Uzasadnienie</u> <i>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Analiza kliniczna została oparta o porównanie pośrednie, które wskazuje na możliwe korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu m.in. w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu oraz wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do komparatora (octanu abirateronu). Analiza ekonomiczna wskazuje na brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej niezależnie od zastosowanego mechanizmu podziału ryzyka. Niemniej jednak, Prezes Agencji, mając na uwadze aktualnie funkcjonujący program lekowy, uznaje za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej, przy jednoczesnym obniżeniu kosztu terapii co najmniej do kosztu terapii octanem abirateronu oraz dołączenie enzalutamidu do istniejącego już programu lekowego.</i>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne</b> objęcie 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 u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C 61)”, we wskazaniu: w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (...).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zdaniem ekspertów AOTMiT (jak również Irlandzkiej NCPE) przy wnioskowanej cenie enzalutamid nie jest efektywny kosztowo.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 67/2015 z dnia 11 sierpnia 2015 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C.61)” na proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa że proponowane warunki finansowe objęcia refundacją enzalutamidum stanowią kontrargument dla wydania pozytywnej rekomendacji. <u>Terapia enzalutamidem jest nieopłacalna</u> w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego przy modelowaniu kosztów i efektów zdrowotnych w 10-letnim horyzoncie czasowym (...).</p> <p>W rekomendacji zaznaczono jednak, że wobec braku alternatywnego swoistego leczenia, mając na względzie uzyskanie potencjalnego wydłużenia przeżycia całkowitego, Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, (...) pod warunkiem obniżenia ceny zapewniającej opłacalność terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy budżet przed nadmierną refundacją.</p>
<b>Wskazanie dot. leczenia po niepowodzeniu terapii docetakselem (II linia leczenia)</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2017 z dnia 20 marca 2017 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid), kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsulek, kod EAN: 5909991080938, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację <u>po niepowodzeniu terapii docetakselem</u>, 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> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie ocenianej technologii lekowej jest opłacalne w wariacie 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 (...) oraz 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><b>Rekomendacja nr 19/2017 z dnia 27 marca 2017 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</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 (...). Analiza ekonomiczna wskazuje na opłacalność kosztową ocenianej interwencji w wariacie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka, przy czym należy wspomnieć, że model nie uwzględnił ewentualnych różnic w bezpieczeństwie enzalutamidu i octanu abirateronu, a efekty zdrowotne zostały znacząco ekstrapolowane poza horyzont badania.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 345/2014 z dnia 24 listopada 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne</b> 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, <u>w ramach odrębnego programu lekowego</u>.</p> <p>Jednocześnie Rada sugeruje włączenie Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, do obecnie istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C 61)”, 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>W uzasadnieniu wskazano, że enzalutamid jest lekiem skuteczniejszym względem placebo w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Nie odnaleziono dowodów naukowych bezpośrednio porównujących technologię ocenianą z octanem abirateronu, który jest w Polsce refundowany w ramach</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>programu lekowego. W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ocenie czasu przeżycia całkowitego.</p> <p>Jednocześnie międzynarodowe organizacje i towarzystwa naukowe rekomendują stosowanie enzalutamidu w II linii leczenia raka gruczołu krokowego, obok octanu abirateronu. Niemniej jednak w 2014 r. National Centre for Pharmacoeconomics uznało lek za nieefektywny kosztowo. NICE rekomenduje stosowanie enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu, ale z uwzględnieniem ustalonego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 246/2014 z dnia 24 listopada 2014 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> 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)”, <u>w ramach nowej grupy limitowej.</u></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> 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 pacjentom bezpłatnie, <u>pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do tych ponoszonych przy leczeniu octanem abirateronu.</u></p> <p>Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>(...) Przy uwzględnieniu kosztu refundacji leku Zytiga na podstawie danych NFZ, terapia enzalutamidem <u>jest droższa od stosowania octanu abirateronu</u>, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka należy zatem uznać za niewystarczający. 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>

## **5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją**

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia, ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii enzalutamidem jako terapii III linii u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację.



## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania enzalutamidu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (ICD-10: C61) po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.06.2019 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.2.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania zastosowano filtry językowe (opracowania w języku polskim i angielskim). Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków.

W wyszukiwaniu skupiano się na dowodach naukowych dotyczących stosowania enzalutamidu w III linii leczenia, tj. po leczeniu docetakselem i octanem abirateronu (w dowolnej kolejności). Nie stosowano ograniczenia co do komparatora ze względu na możliwość pominięcia istotnych dowodów naukowych. Natomiast założono, że w przypadku odnalezienia publikacji dotyczących stosowania kabazytakselu w III lub IV linii leczenia, który to może stanowić technologię alternatywną dla ocenianej interwencji (patrz Rozdz. 11), dowody te zostaną uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (ICD-10: C61) po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa	Niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	Enzalutamid stosowany po leczeniu docetakselem i octanem abirateronu	Niezgodna z kryteriami włączenia
Komparatory	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.
Typ badań	Metaanalizy, przeglądy systematyczne	Niezgodne z kryteriami włączenia
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim w postaci pełnych tekstów	Inne niż wymieniono

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w niniejszym opracowaniu zdecydowano się przedstawić trzy opracowania wtórne: przeglądy systematyczne Lebda i 2015 i Maines 2015 oraz metaanalizę Petrelli 2014, które wyodrębniają wyniki dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację stosujących enzalutamid po leczeniu docetakselem i octanem abirateronu, a więc jest to subpopulacja zbieżna z wnioskowaną. Dodatkowo we włączonych przeglądach systematycznych oceniano także stosowanie kabazytakselu po leczeniu docetakselem i octanem abirateronu, a więc interwencję, która zgodnie z wytycznymi klinicznymi może stanowić technologię alternatywną dla ocenianej interwencji (Rozdz. 11). Szczegółowa charakterystyka włączonych do analizy skuteczności klinicznej przeglądów systematycznych została zamieszczona w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy skuteczności klinicznej**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Lebdai 2015</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Autorzy publikacji są konsultantami firmy Janssen</p>	<p>Przeгляд systematyczny obejmujący 17 badań (16 retrospektywnych, 1 prospektywne) mający na celu zbadanie wpływu zastosowania różnych schematów terapeutycznych na skuteczność leczenia pacjentów z mCRPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABI → DOC (Mezynski 201, Schweizer 2014, Aggarwal 2014, Azad 2014, Houts 2014, Suzman 2014)</li> <li>- DOC → ABI → CAB (Pezaro 2013, Sella 2014, Al Nakouzi 2014, Houts 2014)</li> <li>- DOC → ENZ → ABI (Noonan 2013, Lorient 2013)</li> <li>- DOC → ABI → ENZ (Schrader 2014, Thomsen 2014, Badrising 2014, Bianchini 2014, Schmid 2014, Brasso 2014)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badaną populację stanowili pacjenci z mCRPC</li> <li>- stosowane schematy terapeutyczne: ABI→DOC; DOC→ABI→CAB; DOC→ABI→ENZ; DOC→ENZ→ABI</li> <li>- publikacje w języku angielskim</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia z przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prace przeglądowe, artykuły redakcyjne oraz abstrakty konferencyjne</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (N=832)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABI → DOC: 224</li> <li>- DOC → ABI → CAB: 210</li> <li>- DOC → ENZ → ABI: 68</li> <li>- DOC → ABI → ENZ: 330</li> </ul>	<p>W przeglądzie systematycznym opisywano głównie punkty końcowe dotyczące mediany OS i PFS oraz spadku poziomu PSA ≥50%</p>
<p>Maines 2015</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Część autorów zadeklarowało występowanie konfliktu interesów (konsultacje lub honoraria od Celgene, Eli-Lilly, MSD, Astra-Zeneca, Novartis, Pfizer, GSK, Janssen, Sanofi Aventis, Astellas)</p>	<p>Przeгляд systematyczny obejmujący 13 retrospektywnych badań, mający na celu zbadanie wpływu zastosowania różnych schematów terapeutycznych na skuteczność leczenia pacjentów z CRPC, u których zastosowano docetaksel, a następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABI → ENZ (Schmid 2014, Badrising 2014, Thomson 2014, Stevenson 2014, Caffo 2014, Zhang 2015, Azad 2014)</li> <li>- ENZ → ABI (Noonan 2013, Lorient 2013, Caffo 2014)</li> <li>- CAB → ABI (Sonpavde 2015, Caffo 2014, Wissing 2015)</li> <li>- CAB → ENZ (Caffo 2014)</li> <li>- ABI → CAB (Sonpavde 2015, Al Nakouzi 2014, Sella 2014, Caffo 2014, Wissing 2015)</li> <li>- ENZ → CAB (Caffo 2014)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- raportowanie miesięcznych wskaźników OS u pacjentów otrzymujących leczenie ABI, ENZ i CAB w 3 linii po leczeniu docetaksemem lub w 2 linii</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań z przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z CRPC nie leczeni chemioterapią</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (N=944)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ABI → ENZ: 317</li> <li>ENZ → ABI: 80</li> <li>CAB → ABI: 208</li> <li>CAB → ENZ: 21</li> <li>ABI → CAB: 302</li> <li>ENZ → CAB: 16</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite (OS) po 12-tu miesiącach</li> </ul>
<p>Petrelli 2014</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Metaanaliza obejmująca 10 badań retrospektywnych, w których u pacjentów z mCRPC stosowano leczenie w sekwencji DOC → ABI → ENZ (Azad 2014, Badrising 2014, Brasso 2014, Sandhu 2014, Scholz 2014, Stevenson 2014, Thomson 2014, Vera-Badillo 2014, Bourmakis 2013, Cheng 2014)</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań do metaanalizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badaną populację stanowili pacjenci z mCRPC</li> <li>- stosowany schemat terapeutyczny DOC→ABI→ENZ</li> <li>- punkty końcowe oceniające m.in. spadek poziomu PSA &gt;50%, przeżycie całkowite (OS), progresję choroby, czas trwania leczenia, zdarzenia niepożądane</li> <li>- publikacje w języku angielskim</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań z metaanalizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisy przypadków</li> <li>- badania obejmujące ≤10 pacjentów</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów: 602 (z czego włączonych zostało 536)</u></p>	

**Skróty:** **ABI** – octan abirateronu; **CAB** – kabazytaksel; **DOC** – docetaksel; **ENZ** – enzalutamid; **mCRPC** – przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer); **OS** – przeżycie całkowite (ang. overall survival); **PFS** – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); **PSA** – swoisty antygen gruczołu krokowego (ang. prostate specific antigen)

### Wyniki skuteczności

#### Lebdai 2015

W przeglądzie systematycznym Lebdai 2015 oceniano 4 sekwencje terapeutyczne. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz zmniejszenia poziomu PSA  $\geq 50\%$  dla wnioskowanej subpopulacji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej na podstawie przeglądu systematycznego Lebdai 2015**

Schemat terapeutyczny	Publikacja	N	Mediana PFS (miesiące)	Mediana OS (miesiące)	Spadek poziomu PSA $\geq 50\%$ (%)
DOC → ABI → ENZ	Schrader 2014	35	4,0	7,1	29
	Thomsen 2014	23	2,8	8,5	39
	Badrising 2014	61	3,0	7,9	21
	Bianchini 2014	39	2,8	nie raportowano	13
	Schmid 2014	35	3,1	7,5	10
	Brasso 2014	137	3,1	8,3	18
DOC → ABI → CAB	Pezaro 2013	89	4,6	15,8	49
	Sella 2014	24	nie raportowano	8,2	32
	Al Nakouzi 2014	79	4,4	10,9	35
	Houts 2014	18	4,87	nie raportowano	nie raportowano

**Skróty:** *ABI* – abirateron; *CAB* – kabazytaksel; *DOC* – docetaksel; *ENZ* – enzalutamid; *OS* – przeżycie całkowite; *PFS* – przeżycie wolne od progresji

W przypadku zastosowania sekwencji DOC → ABI → ENZ mediana PFS wynosiła od 2,8 miesiąca (Thomsen 2014) do 4 miesięcy (Schrader 2014), mediana OS wyniosła od 7,1 miesiąca (Schrader 2014) do 8,5 miesiąca (Thomsen 2014). Spadek poziomu PSA  $\geq 50\%$  zaobserwowano dla odsetka pacjentów wahającego się od 10% do 39% (odpowiednio badania Schmid 2014 i Thomsen 2014).

Dla sekwencji DOC → ABI → CAB mediana PFS wynosiła od 4,4 miesiąca (Al Nakouzi 2014) do 4,87 miesiąca (Houts 2014), natomiast mediana OS od 8,2 miesiąca (Sella 2014) do 15,8 miesiąca (Pezaro 2013). Spadek poziomu PSA  $\geq 50\%$  zaobserwowano dla odsetka pacjentów wahającego się od 32% do 49% (odpowiednio badania Sella 2014 i Pezaro 2013).

#### Maines 2015

W przeglądzie systematycznym Maines 2015 oceniano łącznie 6 sekwencji terapeutycznych. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji dla wnioskowanej subpopulacji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej na podstawie przeglądu systematycznego Maines 2015**

Schemat terapeutyczny	Publikacja	N	Mediana PFS (95% CI) (miesiące)	Mediana OS (95% CI) (miesiące)
DOC → ABI → ENZ	Schmid 2014	35	3,1** (1,4 – 4,8)	7,5 (4,7 – 10,3)
	Badrising 2014	61	3,0 (2,8 – 4,0) <sup>^</sup> 4,4* (4,0 – nie osiągnięto) <sup>^</sup>	7,9 (7,2 – nie osiągnięto) <sup>^</sup>
	Thomson 2014	23	2,8*	8,5
	Stevenson 2014	62	3,8 (0,8 – 11,8)	nie osiągnięto
	Caffo 2014	49	4,0 (3,0 – 5,0)	8 (5,0 – 11,0)
	Zhang 2015	19	2,8 (2,3 – 3,7)	9,6 (5,4 – nie osiągnięto)
	Azad 2014	68	4,6	10,6
DOC → ABI → CAB	Sonpavde 2015	36	7,1 (5,6 – 8,1)	11,8 (9,8 – 14,4)
	Al Nakouzi 2014	79	4,4 (3,5 – 5,2)	10,9 (8,0 – 14,0)
	Sella 2014	24	nie raportowano	8,2 (3,3 – 13,0)

Schemat terapeutyczny	Publikacja	N	Mediana PFS (95% CI) (miesiące)	Mediana OS (95% CI) (miesiące)
	Caffo 2014	94	5,0 (4,0 – 6,0)	12,0 (10,0 – 14,0)
	Wissing 2015	69	9,5 7,7*	17,0

**Skróty:** **ABI** – abirateron; **CAB** – kabazytaksel; **DOC** – docetaksel; **ENZ** – enzalutamid; **OS** – przeżycie całkowite; **PFS** – przeżycie wolne od progresji

\*progresja biochemiczna

\*\*progresja radiograficzna

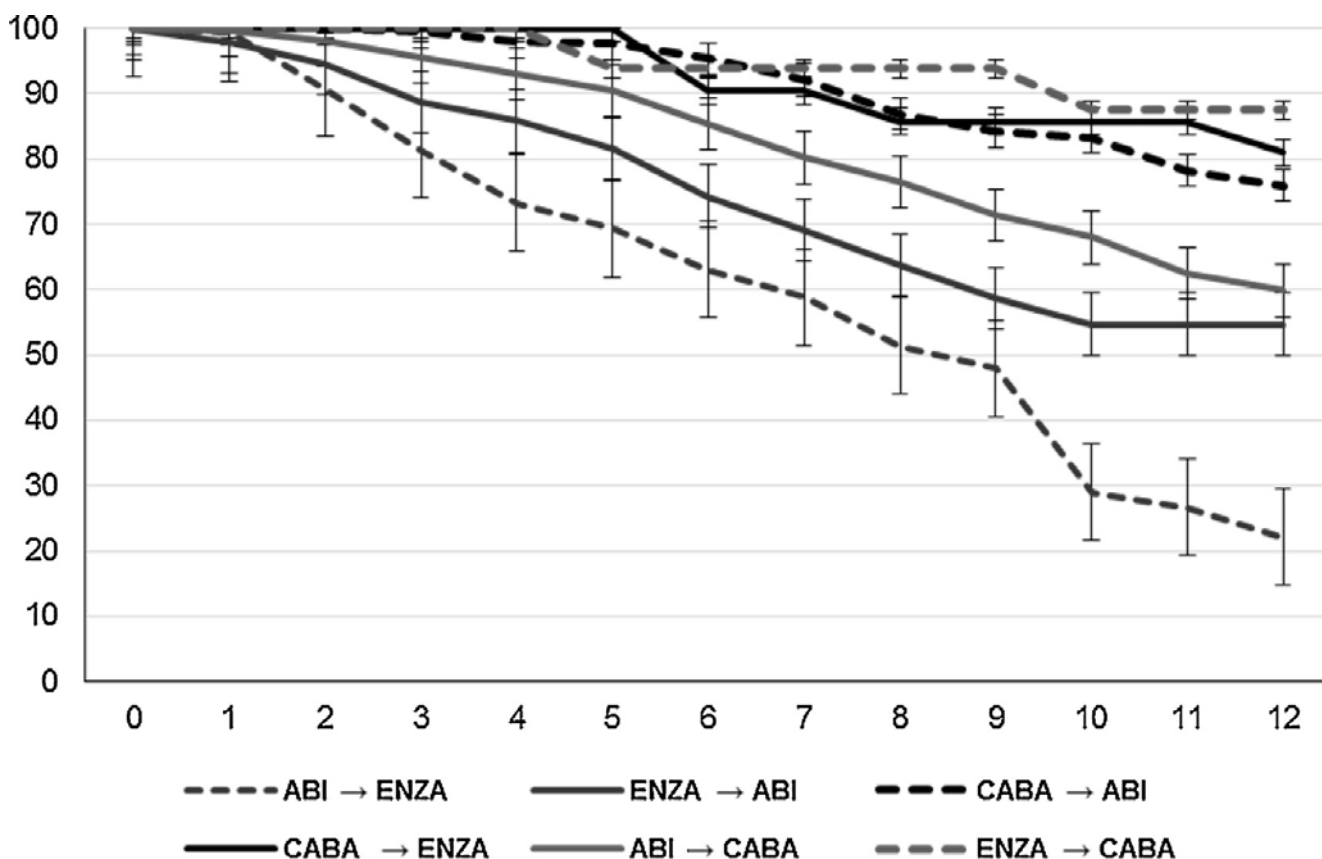
^w badaniu Badrising 2014 medianę OS oraz PFS raportowano w tygodniach: mediana PFS wynosiła 12,0 tyg. (95% CI: 11,1 – 16,0) oraz 17,4 tyg. (progresja biochemiczna) (95% CI: 16,0 – nie osiągnięto), natomiast mediana OS wynosiła 31,6 tyg. (95% CI: 28,7 – nie osiągnięto)

^^ w badaniu Stevenson 2014 medianę OS oraz PFS raportowano w tygodniach: mediana PFS wynosiła 15,0 tyg. (progresja biochemiczna) (95% CI: 3,0 – 47,0), natomiast mediany OS nie osiągnięto

W przypadku zastosowania sekwencji DOC → ABI → ENZ mediana PFS wynosiła od 2,8 miesiąca (Thomson 2014, Zhang 2015) do 4,35 miesiąca (dokładniej 17,4 tyg. w badaniu Badrising 2014), natomiast najniższa mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca (Schmid 2014), a zgodnie z badaniem Stevenson 2014 mediana OS nie została osiągnięta.

Dla sekwencji DOC → ABI → CAB mediana PFS wynosiła od 4,4 miesiąca (Al Nakouzi 2014) do 9,5 miesiąca (Wissing 2015), natomiast mediana OS od 8,2 miesiąca (Sella 2014) do 17,0 miesiąca (Wissing 2015).

**Rysunek 1. Skumulowany wskaźnik przeżycia całkowitego dla poszczególnych schematów terapeutycznych (źródło: Maines, F., et al., Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Crit Rev Oncol/Hematol (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.07.013>)**



### **Petrelli 2015**

W ramach metaanalizy Petrelli 2015 oceniano wyłącznie sekwencję terapeutyczną DOC → ABI → ENZ. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz zmniejszenia poziomu PSA  $\geq 50\%$  zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej na podstawie metaanalizy Petrelli 2015**

Schemat terapeutyczny	Publikacja	N	Mediana PFS (miesiące)	Mediana OS (miesiące)	Spadek poziomu PSA $\geq 50\%$ (%)
DOC → ABI → ENZ	Azad 2014	68	4,6*	10,6	22
	Badrising 2014	61	3,0	7,9	21
	Brasso 2014	137	3,1**	8,3	18
	Sandhu 2014	23	1,4	nie raportowano	17
	Scholz 2014	66	nie raportowano	nie raportowano	nie raportowano
	Stevenson 2014	51	3,75	nie raportowano	2,85
	Thomson 2014	23	2,8	8,5	39
	Vera-Badillo 2014	26	4,9	nie raportowano	27
	Bournakis 2013	25	nie raportowano	nie raportowano	40
	Cheng 2014	122	nie raportowano	nie raportowano	26

**Skróty:** **ABI** – abirateron; **CAB** – kabazytaksel; **DOC** – docetaksel; **ENZ** – enzalutamid; **OS** – przeżycie całkowite; **PFS** – przeżycie wolne od progresji

\*czas do progresji

\*\*progresja radiograficzna

Mediana PFS wynosiła od 1,4 miesiąca (Sandhu 2014) do 4,9 miesiąca (Vera-Badillo 2014), natomiast mediana OS wyniosła od 7,9 miesiąca (Badrising 2014) do 10,6 miesiąca (Azad 2014). Spadek poziomu PSA  $\geq 50\%$  zaobserwowano dla odsetka pacjentów wahającego się od 2,85% do 40% (odpowiednio badania Stevenson 2014 i Bournakis 2013).

Metaanalizę przeprowadzono jedynie względem punktu końcowego dotyczącego odpowiedzi na leczenie (ang. response rate, RR) zdefiniowanej jako spadek poziomu PSA  $>50\%$ . Wynik metaanalizy wskazuje, iż w badanej populacji (n=105) u 22,9% pacjentów osiągnięto powyższy punkt końcowy (95% CI: 19,3% - 27,1%). Należy mieć jednak na uwadze, że oszacowana wartość p dla heterogeniczności badań (z wykorzystaniem testu Cochran Q) wyniosła 0,36, co świadczy o bardzo dużej heterogeniczności analizowanych badań, a to z kolei przekłada się na małą wiarygodność przedstawionego wyniku.

#### Ograniczenia i wnioski z analizy klinicznej:

- Wyniki metaanalizy Petrelli 2015 są zbieżne z wynikami przedstawionymi w przeglądach systematycznych Lebda i 2015 oraz Maines 2015 – zastosowanie sekwencji DOC → ABI → ENZ wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia, czasu do progresji choroby oraz u części pacjentów ze zmniejszeniem poziomu PSA  $\geq 50\%$ . Tak jak w przypadku przeglądów systematycznych, metaanaliza Petrelli 2015 cechuje się pewnymi ograniczeniami, m.in. nie było możliwe uzyskanie danych dla indywidualnych pacjentów, odnalezione badania opierały się na niewielkiej liczebności populacji, a także nie odnaleziono żadnych badań RCT, które mogłyby zostać włączone do metaanalizy.
- Należy zwrócić uwagę, że pacjent, którego dotyczy wniosek stosuje już „enzalutamid z dobrym skutkiem”, co prawdopodobnie stanowiło podstawę do ograniczenia zlecenia MZ do pacjentów „u których nie wystąpiła oporność krzyżowa”. Dane literaturowe odnalezione przez analityków Agencji sugerują, że występowanie oporności krzyżowej w praktyce klinicznej stwierdzane jest niejako pośrednio – przy zaobserwowaniu braku odpowiedzi na leczenie enzalutamidem u pacjentów wcześniej leczonych octanem abirateronu lub przy szybkiej utracie tej odpowiedzi. Analitycy Agencji nie odnaleźli informacji o stosowaniu w polskiej praktyce klinicznej testów laboratoryjnych pozwalających na wykluczenie istnienia oporności krzyżowej na enzalutamid po wcześniejszym leczeniu abirateronem.

Można zatem przypuszczać, że przypadek pacjenta, którego dotyczy wniosek RDTL załączony do zlecenia MZ, stosującego już enzalutamid (prawdopodobnie sfinansowany ze środków prywatnych) i wnioskujący o finansowanie tego leczenia, będzie reprezentatywny dla potencjalnych przyszłych wniosków RDTL dotyczących stosowania enzalutamidu w powyższym wskazaniu. W związku z tym należy zwrócić uwagę, że wniosek dotyczy stosowania enzalutamidu w III linii (po leczeniu docetakselami i abirateronem), natomiast w przypadku wybranego komparatora – kabazytakselu, byłoby to już leczenie IV linii, tj. po leczeniu docetakselami, octanem abirateronu i enzalutamidem.

W przeglądach systematycznych Lebda1 2015 i Maines 2015 włączonych do niniejszego opracowania, kabazytaksel był stosowany w III linii, zatem jego skuteczność w przypadku IV linii leczenia prawdopodobnie będzie niższa.

- Ponadto należy zwrócić uwagę, że informacje zawarte we wniosku RDTL załączonym do zlecenia MZ nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie w jakiej kolejności u pacjenta stosowano octan abirateronu i docetaksel (kolejność leków ze zlecenia MZ). Zgodnie z programem lekowym B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” leki te mogą być stosowane zarówno w sekwencji DOC→ABI jak i ABI→DOC, przy czym głównie stosowana jest sekwencja DOC→ABI. W odnalezionych przeglądach systematycznych enzalutamid stosowany był po wcześniejszym leczeniu DOC→ABI, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy.
- W przeglądzie systematycznym Lebda1 2015 uzyskane wyniki mogą wskazywać na wyższość kabazytakselu nad enzalutamidem stosowanych w 3. linii po docetakselu i abirateronie (dłuższe OS i PFS oraz zmniejszenie poziomu PSA  $\geq 50\%$  u wyższego odsetka pacjentów w grupie stosującej CAB). Jednak biorąc pod uwagę niską jakość dowodów (badania retrospektywne), brak oceny heterogeniczności badań oraz brak możliwości przeprowadzenia analizy zbiorczej, takie wnioskowanie wiąże się ze znacznym uproszczeniem oraz cechuje się niską wiarygodnością.
- Również wyniki pochodzące z przeglądu systematycznego Maines 2015 sugerują korzystniejszy efekt terapeutyczny dla schematu z wykorzystaniem kabazytakselu, jednak, tak jak w przypadku przeglądu Lebda1 2015, należy je interpretować z dużą ostrożnością ze względu na szereg ograniczeń. Przegląd ten opiera się na retrospektywnych, niekontrolowanych badaniach, w których kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów nie są porównywalne. Również w części badań opisywano wyniki wyłącznie dla wyselekcjonowanej, mało liczebnej populacji, co potencjalnie może zaburzać ich wiarygodność. Dodatkowo, analiza została przeprowadzona z użyciem skumulowanych wyników z opublikowanych badań, nie zaś na podstawie wyników dla indywidualnych pacjentów, co, patrząc od strony metodologicznej, może prowadzić do zafałszowania wyników końcowych. Czynniki takie jak stan wyjściowy pacjentów, rodzaj przerzutów czy chociażby czas trwania follow-up, różnią się między sobą w poszczególnych badaniach, a mają one znaczący wpływ na wyniki dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów. W związku z powyższymi ograniczeniami nie jest możliwe jednoznaczne określenie wyższości sekwencji DOC → ABI → CAB nad sekwencją DOC → ABI → ENZ.
- Skuteczność technologii alternatywnej (kabazytaksel - Jevtana) została także opisana w opracowaniu nr: OT.422.24.2019 „Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61)”. Dowody naukowe przedstawione we wspomnianym opracowaniu dotyczyły szerszej populacji pod względem umiejscowienia przerzutów niż ta, której dotyczył wniosek dla kabazytakselu, i można przypuszczać, że populacja z opracowania dotyczącego Jevtany jest w części zbieżna z populacją, której dotyczy niniejsze opracowanie. Zgodnie z opracowaniem OT.422.24.2019: *Wyniki większości badań obserwacyjnych (...) wskazują, że kabazytaksel stosowany w III lub IV linii, tj. po wcześniejszej terapii docetakselem i octanem abirateronu lub enzalutamidem (III linia) lub po wcześniejszej terapii docetakselem, octanem abirateronu i enzalutamidem (IV linia) wykazuje skuteczność porównywalną do skuteczności zaobserwowanej w badaniu rejestracyjnym TROPIC, w którym większość pacjentów przyjmowała kabazytaksel w II linii leczenia, tj. po docetakselu. Mediana przeżycia całkowitego w badaniu Angelergues 2018 dla kabazytakselu stosowanego w III linii leczenia (N=183) wyniosła 12,9 m-ca, w badaniu FUJI (N=401), w którym 38% pacjentów stosowało kabazytaksel w III, a 43,4% w IV i dalszych liniach leczenia, mediana OS wyniosła 11,9 m-ca, w badaniu Pezaro (N=59), w którym 61% pacjentów stosowało kabazytaksel w III linii, a 8,5% - w IV linii - mediana OS wyniosła 15,6 m-ca. Jedynie w przypadku badania Caffo 2014 otrzymane wyniki mogą sugerować niską skuteczność kabazytakselu stosowanego w IV linii leczenia (N=12), w której mediana OS wyniosła 7 miesięcy, podczas gdy w III linii (N=110) mediana OS osiągnęła 12 m-cy. Może to jednak wynikać z niewielkiej liczebności grupy leczonej CAB w IV linii w badaniu Caffo 2014.*

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

W przeglądzie systematycznym Lebda1 2015 nie odniesiono się do bezpieczeństwa enzalutamidu.

W przeglądzie systematycznym Maines 2015 wskazano, że octan abirateronu, enzalutamid i kabazytaksel mają odmienne profile toksyczności i sposób podania, co powinno być wzięte pod uwagę przy wyborze najwłaściwszej terapii w przypadku pacjentów starszych lub ze złym stanem sprawności, natomiast ma mniejsze znaczenie u pacjentów w dobrym stanie bez znaczących chorób współistniejących.

Według metaanalizy Petrelli 2014 we włączonych do przeglądu badaniach nie przedstawiono wszystkich zaistniałych zdarzeń niepożądanych ze względu na charakter tych publikacji (głównie abstrakty konferencyjne). Jednak mimo pobieżnego przedstawienia informacji dotyczących bezpieczeństwa, zdaniem autorów metaanalizy można stwierdzić że są one zgodne z wynikami badań rejestracyjnych dla enzalutamidu. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było zmęczenie – w części przypadków 3. i 4. stopnia.

### 7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa – enzalutamid

#### **ChPL Xtandi**

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj.  $\geq 1/10$ ) należą: astenia/zmęczenie, ból głowy, uderzenia gorąca, nadciśnienie, natomiast do częstych działań niepożądanych (tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: lęk, zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg, ginekomastia, suchość skóry, świąd, złamania (obejmują wszystkie złamania, oprócz złamań patologicznych) oraz upadki.

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:**

##### Ryzyko napadu drgawkowego

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Xtandi pacjentom z drgawkami w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, w tym między innymi: pierwotny uraz mózgu, udar, pierwotne nowotwory mózgu lub przerzuty do mózgu, lub alkoholizm. Ponadto, ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może być zwiększone u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy.

##### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących Xtandi rzadko zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). PRES jest rzadko występującym, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, w którym objawy, takie jak: drgawki, ból głowy, splątanie, ślepoty oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne mogą się szybko nasilać i któremu towarzyszy lub nie nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym. U pacjentów, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania Xtandi.

##### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych. Wprowadzając leczenie enzalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów. Na ogół należy unikać stosowania enzalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Xtandi jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. International Normalized Ratio, INR).

##### Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ enzalutamid nie był badany w tej grupie pacjentów.

##### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania produktu leczniczego, co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Można jednak przewidzieć, że czas do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wydłuży się, a czas do osiągnięcia maksymalnego działania farmakologicznego jak również czas wystąpienia i zmniejszenia indukcji enzymów może się zwiększyć.

#### Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych 3. fazy wyłączono pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 miesiącach) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 miesiącach), pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV według NYHA (ang. New York Heart Association), z wyjątkiem przypadków gdy frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) wynosiła  $\geq 45\%$ , pacjentów z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy Xtandi tym pacjentom.

#### Leczenie deprywacją androgenów może wydłużać odstęp QT

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT, przed rozpoczęciem stosowania produktu Xtandi należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes.

#### Stosowanie w czasie chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu Xtandi w czasie chemioterapii.

Jednoczesne podawanie enzalutamidu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu, jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetakselem.

#### Substancje pomocnicze

Produkt Xtandi zawiera sorbitol (E420). Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

#### Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, m.in. obrzęk języka, obrzęk warg i obrzęk gardła.

#### **Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa**

##### URPL

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii - Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od stycznia do marca 2018 r.

W akapicie dotyczącym produktu leczniczego Xofigo zawarto następującą informację:

*PRAC uznał, że pracowników ochrony zdrowia i pacjentów należy ostrzec o niepotwierdzeniu bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dichlorku radu 223Ra w połączeniu z antagonistami receptorów androgenowych drugiej generacji, uwzględniając enzalutamid.*

Źródło: Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 2/2018 (16)

[http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Almanach\\_vol13\\_2\\_Biuletyn.pdf](http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Almanach_vol13_2_Biuletyn.pdf)

##### EMA

W planie zarządzania ryzykiem (RPM, ang. risk management plan), opublikowanym 25.01.2019 r., jako istotne ryzyko, tj. wymagające podjęcia specjalnych działań w celu dalszego badania lub zminimalizowania ryzyka, wskazano: napad padaczkowy, upadek, złamanie niepatologiczne, choroba niedokrwienna serca.

Źródło: Summary of risk management plan for XTANDI (enzalutamide)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/xtandi-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/xtandi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf)

##### FDA

Na stronie FDA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących enzalutamidu.

Źródło:

<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/index-drug-specific-information>



**Działania niepożądane na podstawie danych WHO**

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Xtandi (enzalutamid) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

**Tabela 9. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Xtandi wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	21 220
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 062
Zaburzenia układu nerwowego	7 955
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	5 921
Zaburzone wyniki badań diagnostycznych	5 888
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	5 260
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4 856
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 163
Zaburzenia psychiczne	3 083
Zaburzenia naczyń	3 024
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 537
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 326
Zakażenia i zarażenia	2 311
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 393
Zaburzenia serca	1 131
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	1 036
Choroby oczu	931
Wady produktu	739
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	615
Zaburzenia ucha i błędnika	454
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	358
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	249
Funkcjonowanie społeczne	219
Zaburzenia układu immunologicznego	190
Zaburzenia endokrynologiczne	47
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	13

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 06.06.2019

**7.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa – kabazytaksel****ChPL Jevtana**

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj.  $\geq 1/10$ ) należą: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, jadłowstręt, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha, łysienie, ból pleców, ból stawów, krwimocz, zmęczenie, astenia, gorączka,

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:****Ryzyko neutropenii**

Pacjenci leczeni kabazytakselem mogą profilaktycznie otrzymywać G-CSF (...) w celu zmniejszenia ryzyka lub opanowania powikłań neutropenii (gorączka neutropeniczna, przedłużona neutropenia lub zakażenie w przebiegu neutropenii). Pierwotną profilaktykę przy użyciu G-CSF należy rozważyć u pacjentów z cechami klinicznymi wysokiego ryzyka (wiek >65 lat, zły stan czynnościowy, wcześniejsze epizody gorączki

neutropenicznej, rozległe obszary ciała poddane wcześniej napromienianiu, zły stan odżywienia lub inne ciężkie choroby współistniejące), które predysponują do zwiększenia powikłań wynikających z przedłużonej neutropenii. Wykazano, że zastosowanie G-CSF ogranicza częstość występowania i stopień ciężkości neutropenii. Neutropenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym występującym po zastosowaniu kabazytakselu (...)

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Objawy takie jak ból i tkliwość brzucha, gorączka, uporczywe zaparcie, biegunka z towarzyszącą neutropenią lub bez mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności układu pokarmowego, którą należy niezwłocznie ocenić oraz leczyć. Może zajść konieczność odroczenia lub zaprzestania leczenia kabazytakselami.

- Ryzyko nudności, wymiotów, biegunki i odwodnienia.

Jeśli u pacjentów wystąpi biegunka po podaniu kabazytakselu, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwbiegunkowymi. Należy podjąć odpowiednie czynności w celu przywrócenia stanu nawodnienia pacjentów (...). W przypadku biegunki stopnia  $\geq 3$ , może być konieczne odroczenie leczenia albo zmniejszenie dawki kabazytakselu (...). Jeśli u pacjentów wystąpią nudności lub wymioty, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwwymiotnymi.

- Ryzyko ciężkich zaburzeń żołądka i jelit

U pacjentów leczonych kabazytakselami zgłaszano krwotoki z przewodu pokarmowego oraz perforację przewodu pokarmowego, niedrożność porażoną jelit, zapalenie jelita grubego, w tym zakończone zgonem (...)

#### Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących kabazytaksel obserwowano przypadki neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej (np. parestezje, dyzestezje) i obwodowej neuropatii ruchowej (...).

#### Niedokrwistość

Obserwowano występowanie niedokrwistości u pacjentów przyjmujących kabazytaksel (...)

#### Ryzyko niewydolności nerek

Opisywano zaburzenia czynności nerek w połączeniu z sepsą, ciężkim odwodnieniem spowodowanym biegunką, wymiotami oraz zaporową uropatią. Odnotowano niewydolność nerek, w tym przypadki zgonów (...). Podczas stosowania kabazytakselu należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjentów.

#### Zaburzenia układu oddechowego

Podczas stosowania produktu leczniczego zgłaszano przypadki występowania śródmiąższowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc i (lub) zapalenia płuc oraz śródmiąższowych chorób płuc, które czasem kończyły się zgonem (...).

#### Ryzyko zaburzeń rytmu serca

Odnotowano zaburzenia rytmu serca, najczęściej tachykardię i migotanie przedsionków (...).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) są zazwyczaj narażone na zwiększone ryzyko pewnych działań niepożądanych, w tym neutropenii i gorączki neutropenicznej (...)

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego JEVTANA jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (...). Należy zmniejszyć dawkę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby

**Komunikaty bezpieczeństwa** (wyszukiwanie wykonano dnia 14.01.2019 r. wg AWA Jevtana OT.4331.42.2018)

Na stronie URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu leczniczego. Natomiast przy pomocy wyszukiwarki internetowej odnaleziono informację o publikacji przez URPL w dniu 4 listopada 2013 Komunikatu do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktu leczniczego JEVTANA (kabazytaksel): możliwość popełnienia błędu w przygotowaniu produktu Jevtana. Komunikat dotyczył przypadków błędów w rozpuszczaniu produktu Jevtana (kabazytaksel), które mogą prowadzić do przedawkowania, gdzie rzeczywista dawka dostarczona jest 15% do 20% większa niż dawka przepisana.

Podobną informację pochodzącą z 2013 r. znaleziono na stronie EMA. W 2014 roku zostały zmienione zapisy w ChPL w celu uniknięcia tego typu błędów.

**Działania niepożądane na podstawie danych WHO**

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Jevtana (kabazytaksel) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

**Tabela 10. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Jevtana wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1461
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	718
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	684
Zaburzone wyniki badań diagnostycznych	576
Zakażenia i zarażenia	510
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	283
Zaburzenia układu nerwowego	249
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	209
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	208
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	153
Zaburzenia naczyń	141
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	134
Zaburzenia serca	108
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	98
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	90
Zaburzenia psychiczne	59
Zaburzenia układu immunologicznego	46
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	43
Choroby oczu	24
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	13
Zaburzenia ucha i błędnika	11
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	11
Zaburzenia endokrynologiczne	8
Funkcjonowanie społeczne	5
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	2
Wady produktu	2
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	1

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 18.06.2019

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Xtandi (enzalutamid) jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym w leczeniu mężczyzn z rakiem prostaty. Lek stosuje się w przypadku, gdy nowotwór jest z przerzutami, który jest oporny na kastrację i kiedy leczenie docetakselem nie powiodło się lub przestało działać; lub gdy terapia hormonalna nie zadziałała, a u pacjenta nie występują żadne objawy lub występują tylko łagodne objawy i nie wymaga on chemioterapii. Lek Xtandi można również stosować w przypadku raka prostaty bez przerzutów opornego na kastrację (który jeszcze się nie rozprzestrzenił), ale istnieje wysokie ryzyko przerzutów. Oceniane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż obejmuje pacjentów, którzy stosowali zarówno docetaksel jak i abirateron i u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie. Ocenę EMA przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Ocena relacji korzyści do ryzyka terapii enzalutamidem u pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty przeprowadzona przez EMA (źródło: Xtandi: EPAR – Medicine overview)**

Corzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p><b>Rak prostaty z przerzutami</b></p> <p>Lek Xtandi porównywano z placebo (leczenie pozorowane) w badaniu głównym z udziałem 1199 pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami, leczonych wcześniej docetakselem. W badaniu tym wykazano, że lek Xtandi był skuteczniejszy niż placebo pod względem przedłużenia życia pacjentów: długość życia pacjentów leczonych lekiem Xtandi wynosiła średnio 18 miesięcy, w porównaniu z 14 miesiącami w przypadku pacjentów, którym podano placebo.</p> <p>Xtandi porównywano również z placebo w drugim badaniu głównym z udziałem 1717 pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami, u których nie powiodła się terapia hormonalna, ale u których nie występowały żadne objawy lub występowały tylko łagodne objawy i których nie leczono wcześniej chemioterapią. Średni czas przeżycia pacjentów leczonych produktem Xtandi wynosił około 32 miesięcy w porównaniu z 30 miesiącami w przypadku pacjentów leczonych placebo. Ponadto pacjenci leczeni produktem Xtandi żyli dłużej bez oznak nasilenia choroby wykazanych na zdjęciu rentgenowskim: 20 miesięcy w porównaniu z 5 miesiącami w przypadku pacjentów leczonych placebo.</p> <p><b>Rak prostaty bez przerzutów</b></p> <p>Lek Xtandi porównywano z placebo w badaniu z udziałem 1401 pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty o wysokim stopniu ryzyka przerzutów. W przypadku pacjentów przyjmujących lek Xtandi czas przeżycia bez pojawienia się przerzutów wyniósł średnio 37 miesięcy, w porównaniu z 15 miesiącami u pacjentów przyjmujących placebo.</p>	<p>Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Xtandi (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: zmęczenie, złamania (złamane kości), uderzenia gorąca i nadciśnienie (wysokie ciśnienie krwi). Inne istotne działania niepożądane obejmują upadki, zaburzenia poznawcze (problemy z myśleniem, uczeniem się i pamięcią) oraz neutropenię (niski poziom neutrofilów, rodzaju białych krwinek). Dodatkowo u około 4 na 1000 pacjentów mogą wystąpić napady padaczkowe (drgawki). Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Xtandi znajduje się w ulotce dla pacjenta.</p> <p>Xtandi nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet; nie wolno podawać go kobietom, które są lub mogą być w ciąży. Pełny wykaz ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta.</p>	<p>Europejska Agencja Leków uznała, że działanie przeciwnowotworowe leku Xtandi zostało wyraźnie udowodnione i że korzyść z przedłużenia życia jest istotna dla pacjentów z rakiem z przerzutami. Lek Xtandi okazał się również skuteczny w opóźnianiu rozwoju przerzutów. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo stosowania leku, działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Xtandi są z reguły łagodne i mogą być skutecznie kontrolowane.</p> <p>Dlatego też EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Xtandi przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.</p>

## 9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. w Polsce refundowany jest obecnie produkt leczniczy zawierający enzalutamid – lek Xtandi<sup>1</sup>, w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Warto zauważyć, że wyliczenia podane na podstawie komunikatu DGL mogą, ale nie muszą odzwierciedlać całkowitego instrumentem dzielenia ryzyka (RSS). Mimo to, należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Jak wskazano w rozdz. 11, komparatorem dla enzalutamidu jest kabazytaksel, który nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych. Kabazytaksel był przedmiotem oceny Agencji w 2018 roku (zgodnie z art. 35 ust. 1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych, Dz. U. z 2019 r., poz. 784; AWA nr OT.4331.42.2018; wniosek refundacyjny z dn. 9.08.2018) oraz w 2019 r. (zgodnie z art. 47 f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, Dz. U. 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.; RDTL, raport nr OT.422.24.2019) – w obu przypadkach otrzymał pozytywną ocenę Prezesa AOTMiT i Rady Przejrzystości.

W poniższej tabeli porównano koszty ocenianej technologii (enzalutamid) i komparatora (kabazytakselu).

**Tabela 12. Koszty terapii enzalutamidem wg cen na podstawie Obwieszczenia MZ, komunikatu DGL oraz cen podanych we wniosku w porównaniu z kosztem kabazytakselu (raport nr OT.422.24.2019)**

Źródło danych	Enzalutamid			Kabazytaksel (OT.422.24.2019)		
	Cena netto za opakowanie jednostkowe [zł] <sup>A</sup>	Cena brutto za opakowanie jednostkowe [zł] <sup>B</sup>	Koszt 3-miesięcznej terapii <sup>C</sup> [zł]	Cena netto za opakowanie jednostkowe [zł] <sup>A</sup>	Cena brutto za opakowanie jednostkowe <sup>D</sup> [zł] <sup>B</sup>	Koszt terapii <sup>E</sup> [zł]
wniosek dołączony do zlecenia MZ	■	■	■	■	■	■
obwieszczenie MZ z dnia 30.04.2019	12 312	13 299	39 897 (brutto)	-	-	-
komunikat DGL za styczeń-luty 2019	6 851	7 399	22 198 (brutto)	-	-	-

<sup>A</sup> rozumiana jako cena zbytu netto

<sup>B</sup> z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

<sup>C</sup> koszt 3 opakowań (336 tabletek)

<sup>D</sup> 1 op. fiolka á 60 mg/1,5 ml

<sup>E</sup> koszt 4 fiolek, dawkowanie: 50 mg na jedno podanie leku (25 mg/m<sup>2</sup>, to jest przy BSA 2,0), podawany w odstępach 21 dni

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi ■ zł (brutto). Koszt ten jest ■ od kosztu wyliczonego na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ oraz ■ od wyliczonego na podstawie komunikatu DGL. Równocześnie wnioskowany koszt terapii enzalutamidem jest ■ niż koszt terapii kabazytakselem, wnioskowanej także w ramach RDTL w 2019 roku (raport nr. OT.422.24.2019).

<sup>1</sup> Xtandi (enzalutamid), kapsułka miękka, 40 mg 112 kaps., kod EAN: 05909991080938, Nr pozwolenia EU/1/13/846/001 – tożsamy z numerem wskazanym we wniosku RDTL załączonym do zlecenia MZ

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

Zgodnie ze zleceniem MZ (pismo z dn. 27.05.2019, znak: PLD.46343.277.2019.4.AB) wniosek o refundację enzalutamidu w ramach RDTL dotyczy pacjenta, który był leczony flutamidem, gosereliną, radioterapią, apoflutamem, leuproreliną, bikalitamidem i difereliną oraz abirateronem, docetakselem, a następnie enzalutamidem (z dobrym skutkiem). Program lekowy B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” uniemożliwia leczenie enzalutamidem u pacjentów wcześniej leczonych octanem abirateronu lub enzalutamidem. Powyższe zapisy wynikają z ryzyka wystąpienia oporności krzyżowej u pacjentów stosujących octan abirateronu i enzalutamid, na co zwracali uwagę także eksperci kliniczni w AWA Xtandi nr OT.4351.1.2017: *Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję stwierdził, że „z uwagi na krzyżową oporność na leki o podobnym mechanizmie działania skutkującą niskim prawdopodobieństwem (poniżej 30%) uzyskania odpowiedzi klinicznej/biochemicznej po zastosowaniu enzalutamidu po wcześniejszym użyciu abirateronu w leczeniu II-rzutu CRPC. Sekwencja zalecana współcześnie w CRPC to w pierwszej linii docetaxel, a w razie niepowodzenia abirateron, enzalutamid lub kabazytaksel”.* Drugi ekspert kliniczny stwierdził, że *„większość badań retrospektywnych potwierdza brak aktywności (wyraźnej) enzalutamidu po octanie abirateronu i vice versa”, z tego względu wcześniejsze stosowanie jednego z nich jest jednoznacznym kryterium uniemożliwiającym otrzymanie drugiego z nich.* Trzeci ekspert zwrócił uwagę na oporność krzyżową / *„ryzyko gorszej odporności na leczenie”.* Dane NFZ przekazane pismem z dn. 3.01.2019 (znak: DGL.4550.2.2019 2019.389.PD), na potrzeby opracowania nr OT.4331.42.2018 (AWA Jevtana – kabazytaksel) potwierdzają brak refundacji leczenia sekwencyjnego ABI i ENZ – do października 2018 r. spośród 3498 pacjentów leczonych abirateronem, tylko 1 leczony był także enzalutamidem. W związku z tym należy przyjąć, że pacjenci z historią leczenia zgodną z wnioskiem załączonym do zlecenia MZ będą stanowić pojedyncze przypadki.

Mając na uwadze powyższe odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Xtandi (enzalutamid) we wnioskowanym wskazaniu w populacji docelowej.

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoświatowych i amerykańskich towarzystw naukowych:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://www.ptok.pl/>)
  - Polskie Towarzystwo Urologiczne (<https://pturol.org.pl/>)
  - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>)
  - European Association of Urology (<http://uroweb.org/>)
  - National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>)

W niniejszym opracowaniu wykorzystano wytyczne kliniczne wyszukane w ramach opracowania RDTL Jevtana OT.422.24.2019. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 27-28.11.2018 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dziewięć wytycznych klinicznych: polskie PTOK 2013, ogólnoeuropejskie EAU 2018 i ESMO 2015, hiszpańskie SEOM 2017, brytyjskie NICE 2014, kanadyjskie CARE 2017, kanadyjsko-amerykańskie ASCO/CCO 2014, amerykańskie AUA 2018 i NCCN 2019.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 13. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<b>PTOK 2013 (Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego</u></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 <b>enzalutamid</b> (antyandrogen nowej generacji, który poza blokowaniem samego receptora androgenowego hamuje także jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA). (...)</p> <p><b>Enzalutamid</b> w porównaniu z placebo u chorych wcześniej leczonych docetakselem wydłużył czas przeżycia całkowitego (mediana: 18,4 i 13,6 miesiąca) oraz wpłynął na poprawę jakości życia i opóźnienie powstawania niepożądanych zdarzeń kostnych. Lek został zarejestrowany przez FDA w 2012 roku, a w kwietniu 2013 CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) zarekomendował European Medicines Agency rejestrację leku. Stosowanie <b>enzalutamidu</b> nie wymaga substytucji kortykosteroidowej.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<b>Wytyczne ogólnoeuropejskie</b>	
<b>EAU 2018 (Europa)</b> Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów	<p><u>Wytyczne dotyczące raka gruczołu krokowego</u></p> <p><u>Leczenie drugiej linii mCRPC</u></p> <p>U wszystkich pacjentów leczonych z powodu mCRPC ostatecznie nastąpi progresja choroby. Możliwe opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kabazytaksel: nowy taksan wykazujący aktywność w nowotworach opornych na leczenie docetakselem; w trakcie leczenia należy profilaktycznie stosować G-CFS, a kabazytaksel powinien być podawany przez lekarzy mających doświadczenie w postępowaniu w przypadku neutropenii i sepsy;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- octan abirateronu</p> <p><b>- enzalutamid</b></p> <p>- dichlorek radu Ra-223</p> <p><u>Leczenie kolejnych linii mCRCP</u></p> <p>Wybór dalszego leczenia po docetakselu i jednej linii leczenia hormonalnego pozostaje kwestią otwartą. Uzasadnione jest stosowanie dichloru radu-223 lub chemioterapia drugiej linii (kabazytaksel). Oczekuje się przy tym, że zastosowanie określonych leków w kolejnych liniach leczenia przyniesie mniej korzyści niż przy wcześniejszym ich stosowaniu. Istnieją dowody na oporność krzyżową między <b>enzalutamidem</b> i abirateronem</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p><b>ESMO 2015 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego</u></p> <p><u>Leczenie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację:</u></p> <p>Pacjentom z mCRPC, którzy byli wcześniej leczeni docetakselem, jako opcje terapeutyczne rekomenduje się: abirateron, <b>enzalutamid</b>, kabazytaksel i dichlorek radu Ra-223 (u pacjentów bez przerzutów do narządów trzewnych) (poziom dowodów naukowych: I, siła rekomendacji: A).</p> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do linii leczenia dalszych niż linia druga.</b></p> <p>Poziom dowodów naukowych*: I - Dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych; II - Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych; III - Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych; IV - Dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych; V - Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</p> <p>Siła zaleceń: A - Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie; B - Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie; C - Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie; D - Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania; E - Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</p>
<b>Wytyczne krajów europejskich</b>	
<p><b>SEOM 2017 (Hiszpania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego z przerzutami</u></p> <p><u>Leczenie drugiej linii</u></p> <p>Dostępne jest kilka opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania po leczeniu docetakselem, po uwzględnieniu charakterystyki pacjentów i leczenia przyjmowanego przed docetakselem (obecnie wielu pacjentów otrzymuje w pierwszej linii leczenia CPCR abirateron lub <b>enzalutamid</b>):</p> <p>- kabazytaksel (poziom dowodów naukowych: I, siła rekomendacji: A);</p> <p>- abirateron – u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej <b>enzalutamidu</b> (poziom dowodów naukowych: I, siła rekomendacji: A); u pacjentów przyjmujących wcześniej <b>enzalutamid</b> stosowanie abirateronu może być rozważone w wybranych przypadkach (poziom dowodów naukowych: IV, siła rekomendacji: D);</p> <p>- <b>enzalutamid</b> - u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej abirateronu (poziom dowodów naukowych: I, siła rekomendacji: A); <b>u pacjentów przyjmujących wcześniej abirateron stosowanie enzalutamidu może być rozważone w wybranych przypadkach (poziom dowodów naukowych: IV, siła rekomendacji: D);</b></p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I – dowody naukowe pochodzące przynajmniej z jednego dużego badania RCT dobrej jakości (z niskim ryzykiem błędu) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badania RCT lub duże badania RCT z podejrzeniem o nieobiektywne przedstawienie danych (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza takich badań lub badań o dużej heterogeniczności; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub prospektywne badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie eksperckie;</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną - silnie rekomendowane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność ale przy ograniczonej korzyści klinicznej – generalnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami - opcjonalnie; D – umiarkowane dowody przemawiające przeciwko skuteczności lub za niekorzystnymi skutkami leczenia, generalnie nierekomendowane; E – silne dowody przemawiające przeciwko skuteczności lub za niekorzystnymi skutkami leczenia, nigdy nierekomendowane.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2014</b> (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> Brak**</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia enzalutamidem raka gruczołu krokowego z przerzutami po wcześniejszym leczeniu docetakselem</u></p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie enzalutamidu jako jednej z opcji terapeutycznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po terapii docetakselem.</p> <p>W wytycznych zaznaczono, że nie odnoszą się one do stosowania enzalutamidu po terapii octanem abirateronu.</p> <p>W wytycznych nie określono poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<b>Wytyczne pozauropowejskie</b>	
<p><b>CARE 2017</b> (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego</u></p> <p>Decyzje dotycząc sekwencji terapii są kluczowe dla optymalizacji przeżycia całkowitego w zaawansowanym raku prostaty. Istnieje niewiele wytycznych dotyczących właściwej kolejności poszczególnych terapii. Obecny stan wiedzy sugeruje, że spośród pacjentów z początkową odpowiedzią na enzalutamid lub octan abirateronu, praktycznie u wszystkich pacjentów ostatecznie rozwija się wtórna oporność, zmniejszając skuteczność kolejnych leków ukierunkowanych na receptor antyandrogenowy.</p> <p>Leczenie paliatywne powinno być odpowiednio wcześniej dostępne dla wszystkich pacjentów.</p> <p>W wytycznych nie zdefiniowano określeń stosowanych dla poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p><b>ASCO/CCO 2014</b> (USA/Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące terapii systemowej w przerzutowym raku gruczołu krokowego opornym na kastrację</u></p> <p>Terapie stosowane dodatkowo do terapii antyandrogenowej (androgen deprivation therapy, ADT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapie zwiększające czas przeżycia i poprawiające jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- octan abirateronu i prednizon (korzyść kliniczna: umiarkowana, szkodliwość: niska; siła dowodów naukowych: silna, siła rekomendacji: silna);</li> <li>- <b>enzalutamid</b> (korzyść kliniczna: umiarkowana, szkodliwość: niska; siła dowodów naukowych: silna, siła rekomendacji: silna);</li> <li>- dichlorek radu Ra-223 u pacjentów z przerzutami do kości (korzyść kliniczna: umiarkowana, szkodliwość: niska; siła dowodów naukowych: silna, siła rekomendacji: silna);</li> </ul> </li> <li>Docetaksel i prednizon (korzyść kliniczna: umiarkowana, szkodliwość: umiarkowana; siła dowodów naukowych: silna, siła rekomendacji: umiarkowana);</li> <li>• Terapie zwiększające czas przeżycia, o nieznanym wpływie na jakość życia:</li> </ul> <p>Pacjentom z progresją choroby mimo leczenia docetakselem można zaoferować kabazytaksel i prednizon (korzyść kliniczna: umiarkowana, szkodliwość: umiarkowana do wysokiej; siła dowodów naukowych: silna, siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p><u>Siła dowodów naukowych:</u></p> <p>Silna: Wysoka pewność, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają prawdziwą efektywność terapii (tj. stosunek korzyści do ryzyka), a prawdopodobieństwo, że kolejne badania mogłyby zmienić wnioskowanie jest znikome.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>Silna: Wysoka pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę kliniczną. Jest oparta o dowody naukowe dobrej jakości, wyniki są spójne, zastrzeżenia wobec jakości badań i zgodności między ekspertami są niewielkie. Siłę rekomendacji mogą również uzasadniać inne względy (przedstawione w analizie przeglądu systematycznego wykonanego w wytycznych).</p> <p>Umiarkowana: Umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę kliniczną. Jest oparta o silne dowody naukowe, wyniki są spójne, jakość badań i zgodność między ekspertami nie budzi zastrzeżeń lub są one niewielkie. Siłę rekomendacji mogą również uzasadniać inne względy (przedstawione w analizie przeglądu systematycznego wykonanego w wytycznych).</p>
<p><b>AUA 2018</b> (USA) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) u pacjentów w dobrym stanie sprawności, którzy byli wcześniej leczeni docetakselem, należy zastosować leczenie abirateronem w skojarzeniu z prednizonem, leczenie kabazytakselem lub enzalutamidem (standard terapeutyczny, poziom dowodów: A dla abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz dla enzalutamidu, B dla kabazytakselu).</li> <li>• Przy braku dostępności powyższych opcji terapeutycznych u pacjentów można zastosować leczenie ketokonazolem w skojarzeniu ze steroidami (opcja terapeutyczna, poziom dowodów naukowych: C).</li> <li>• W przypadku pacjentów w dobrym stanie sprawności, którzy odnieśli korzyści po zaprzestaniu leczenia docetakselem ze względu na wystąpienie odwracalnych zdarzeń niepożądanych można zastosować powtórne leczenie docetakselem (opcja terapeutyczna, poziom dowodów naukowych C).</li> <li>• W przypadku mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, u pacjentów w dobrym stanie sprawności, którzy byli wcześniej leczeni docetakselem i którzy nie mają rozpoznanych przerzutów do narządów trzewnych, należy zastosować leczenie dichlorem radu Ra-223 (standard terapeutyczny, poziom dowodów naukowych B).</li> </ul> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do linii leczenia dalszych niż linia druga.</b></p> <p>Siła zaleceń: standard postępowania: wyniki zdrowotne i opcje alternatywne dostatecznie dobrze poznane, aby móc podjąć decyzję, przy równoczesnej jedyności co do preferowanej interwencji; rekomendacja: wyniki zdrowotne i</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>opcje alternatywne dostatecznie dobrze poznane, aby móc podjąć decyzję, przy równoczesnej zgodzie większości ekspertów (ale nie jedynomyślności) co do preferowanej interwencji; opcja postępowania: wyniki zdrowotne i interwencje nie są wystarczająco dobrze poznane, aby podjąć decyzję lub preferencje nieznane lub niejednoznaczne.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (<a href="https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/">https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/</a>).</p>
<p><b>NCCN 2019 (USA)</b> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów (<a href="https://www.nccn.org/disclosures/guidelinepanelisting.aspx">https://www.nccn.org/disclosures/guidelinepanelisting.aspx</a>)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego CRPC z przerzutami do trzewi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>chorzy wcześniej leczeni DOC (2. linia):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ABI+PRE (kategoria 1),</li> <li>▪ ENZ (kategoria 1),</li> <li>▪ CAB (kategoria 1),</li> <li>▪ pembrolizumab (MSI-H/dMMR; kategoria 2B),</li> <li>▪ badanie kliniczne,</li> <li>▪ ponowne leczenie DOC,</li> <li>▪ MIT+PRE,</li> <li>▪ inna wtórna terapia hormonalna,</li> <li>▪ najlepsze leczenie wspomagające</li> </ul> </li> <li>▪ <u>kolejna linia leczenia (kategoria 2B) – w przypadku potwierdzenia progresji choroby:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jeżeli nie były stosowane wcześniej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ENZ</li> <li>○ CAB</li> <li>○ ABI+PRE</li> <li>○ ABI+metylprednizolon</li> <li>○ MIT+PRE (u pacjentów nietolerujących innych terapii)</li> <li>○ pembrolizumab (MSI-H/dMMR)</li> </ul> </li> <li>▪ badanie kliniczne</li> <li>▪ ponowne leczenie DOC</li> <li>▪ inna wtórna terapia hormonalna,</li> <li>▪ najlepsze leczenie wspomagające</li> </ul> </li> </ul> <p>Poziom dowodów naukowych: 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.</p>

\* tłumaczenie przytoczone za portalem Medycyna Praktyczna, <https://www.mp.pl/onkologia/wytyczne/136979.rak-gruczolu-krokowego-podsumowanie-aktualnych-2015-wytycznych-esmo>

\*\* Członkowie komitetu oceniającego są proszeni o zadeklarowanie potencjalnego konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Przy uznaniu, że konflikt interesów istnieje, członkowie komitetu są wykluczani z dalszych prac nad wytycznymi.

**ADT** – terapia antyandrogenowa (androgen deprivation therapy); **ASCO** – American Society of Clinical Oncology; **CARE** - Community Academic Research Education; **CCO** – Cancer Care Ontario Clinical; **CRPC** – rak gruczoł krokowego oporny na kastrację (castration-resistant prostate cancer); **CTH** – chemioterapia; **EAU** – European Association of Urology; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **HTH** – hormonoterapia; **LHRH** – hormonu uwalniającego hormon luteinizujący; **mCRPC** – przerzutowy rak gruczoł krokowego oporny na kastrację (metastatic castration-resistant prostate cancer); **NCCN** - National Comprehensive Cancer Network; **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **RGK** – rak gruczołu krokowego; **SEOM** – Spanish Society of Medical Oncology

### Wybór technologii alternatywnej

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsze opracowanie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa. Dodatkowo, zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny, jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. U pacjenta, którego dotyczy wniosek zastosowano: flutamid, goserelinę, radioterapię, apoflutam, leuprorelinę, bikalutamid, diferelinę, octan abirateronu, docetaksel, „a następnie enzalutamid z dobrym skutkiem”. We wniosku RDTL załączonym do zlecenia MZ, brak jest informacji o obecności u pacjenta przerzutów, ale biorąc pod uwagę, że pacjent był leczony octanem abirateronu i wnioskowanym enzalutamidem, które to leki są zarejestrowane opornego na kastrację raka

gruczołu krokowego z przerzutami, z dużym prawdopodobieństwem można założyć u pacjenta obecność przerzutów.

W odnalezionych wytycznych enzalutamid jest wymieniany wśród możliwych opcji terapeutycznych II linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację – po wcześniejszej terapii docetakselem. Pozostałe opcje terapeutyczne to octan abirateronu, dichlorek radu Ra-223 i kabazytaksel, z czego dwie pierwsze są refundowane.

Do sposobu postępowania po niepowodzeniu leczenia drugiej linii odnoszą się ogólnoeuropejskie wytyczne European Association of Urology (EAU 2018), amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019) oraz kanadyjskie wytyczne Community Academic Research Education (CARE 2017). W wytycznych europejskich wskazuje się, że wybór dalszego leczenia pozostaje kwestią otwartą, przy czym uzasadnione jest stosowanie dichloru radu-223 lub chemioterapia drugiej linii (kabazytaksel). W wytycznych EAU 2018 zwrócono uwagę, że zastosowanie niektórych leków w kolejnych liniach leczenia przyniesie mniej korzyści niż przy wcześniejszym ich stosowaniu, m.in. ze względu na zjawisko oporności krzyżowej między enzalutamidem i abirateronem. Należy jednak podkreślić, że oceniany wniosek RDTL dotyczy pacjentów, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, zatem zastrzeżenia EAU 2018 nie mają w tym przypadku zastosowania. Według kanadyjskich wytycznych CARE 2017 obecny stan wiedzy sugeruje, że spośród pacjentów z początkową odpowiedzią na enzalutamid lub octan abirateronu, praktycznie u wszystkich pacjentów ostatecznie rozwija się wtórna oporność, zmniejszając skuteczność kolejnych leków ukierunkowanych na receptor antyandrogenowy.

Wytyczne amerykańskie NCCN 2019 zalecają w ramach kolejnej linii leczenia u pacjentów z mCRCP z przerzutami trzewnymi zastosowanie (o ile nie były stosowane wcześniej): ENZ, CAB, ABI+PRE, ABI+metyloprednizolon, MIT+PRE (u pacjentów nietolerujących innych terapii), pembrolizumab (u pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia - MSI-H lub niedopasowaniem funkcji genów naprawczych - dMMR), a także udział w badaniach klinicznych, ponowne zastosowanie DOC, leczenie inną wtórną terapią hormonalną oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Większość aktywnych terapii wskazanych przez NCCN 2019 jest refundowanych w Polsce u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, zatem nie może stanowić komparatora dla enzalutamidu wnioskowanego w ramach RDTL.

Wymieniany w wytycznych amerykańskich pembrolizumab w Europie zarejestrowany jest w leczeniu czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, klasycznego chłoniaka Hodgkina, raka urotelialnego oraz płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, natomiast w Polsce refundowany jest w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca oraz w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych. Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna” (Rozdz. 2.4). W opinii analityków Agencji pembrolizumab w warunkach polskich nie może stanowić technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji, gdyż nie stanowi aktualnej praktyki medycznej - nie pojawia się w polskich i europejskich wytycznych, ani nie był wskazywany w stanowiskach eksperckich dotyczących prowadzonych w Agencji ocen leków stosowanych w raku gruczołu krokowego z przerzutami (AWA Xtandi OT.4331.15.2018, uwagi złożone przez eksperta do analizy AWA Jevtana OT.4331.42.2018). Ponadto wytyczne NCCN ograniczają jego stosowanie do guzów ze ściśle określoną dysfunkcją genetyczną.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej należy założyć, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne. Tym samym, w oparciu o wytyczne kliniczne, jako technologię alternatywną przyjęto kabazytaksel – technologię zarejestrowaną w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, natomiast nierefundowaną w tym wskazaniu (ani w żadnym innym). Wspomniana technologia była pozytywnie zaopiniowana przez Radę Przejrzystości w marcu br. w ramach oceny wniosku RDTL „Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61)”, opracowanie OT.422.24.2019, BIP Agencji: 49/2019 (ocena dotyczyła stosowania kabazytakselu w III i IV linii), a także w maju br. w ramach oceny wniosku refundacyjnego dotyczącego programu lekowego: "Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)" (ocena dotyczyła stosowania kabazytakselu w II linii leczenia – po docetakselu), raport OT.4331.42.2018, BIP Agencji 210/2018.

## **12. Opinie ekspertów**

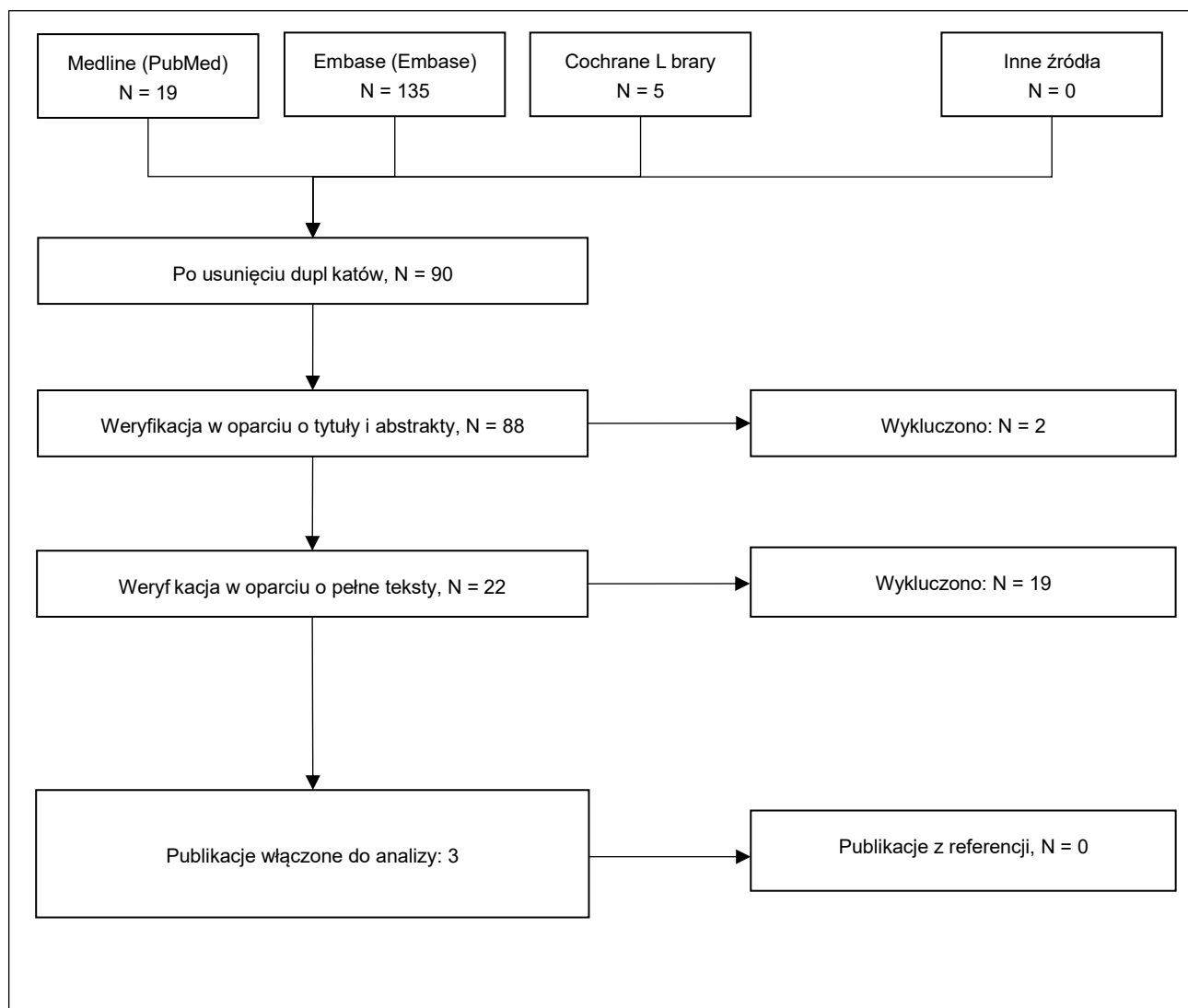
Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych.

## 13. Piśmiennictwo

Badania wtórne	
<b>Lebdai 2015</b>	Lebdai, Souhil, et al. "What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer?" <i>World journal of urology</i> 34.5 (2016): 617-624.
<b>Maines 2015</b>	Maines, Francesca, et al. "Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer." <i>Critical reviews in oncology/hematology</i> 96.3 (2015): 498-506.
<b>Petrelli 2015</b>	Petrelli, Fausto, et al. "Enzalutamide after docetaxel and abiraterone acetate treatment in prostate cancer: a pooled analysis of 10 case series." <i>Clinical genitourinary cancer</i> 13.3 (2015): 193-198.
Rekomendacje kliniczne	
<b>ASCO/CCO 2014</b>	<a href="http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.54.8404">http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.54.8404</a>
<b>AUA 2018</b>	<a href="https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-(2013-amended-2018)">https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-(2013-amended-2018)</a>
<b>CARE 2017</b>	<a href="https://static1.squarespace.com/static/52f8f139e4b0bae912c96d0d/t/59fb4631085229964c63b1cc/1509639730427/Advanced+Prostate+algorithm_2017_FINAL.pdf">https://static1.squarespace.com/static/52f8f139e4b0bae912c96d0d/t/59fb4631085229964c63b1cc/1509639730427/Advanced+Prostate+algorithm_2017_FINAL.pdf</a>
<b>EAU 2018</b>	<a href="http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/">http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/</a>
<b>ESMO 2015</b>	<a href="https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate">https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate</a>
<b>NCCN 2019</b>	<a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf</a>
<b>NICE 2014</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta316">https://www.nice.org.uk/guidance/ta316</a>
<b>PTOK 2013</b>	<a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf</a>
<b>SEOM 2017</b>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785604/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785604/</a>
Pozostałe publikacje	
<b>AWA Jevtana OT.4331.42.2018</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca leku Jevtana (kabazytaksel) nr OT.4331.42.2018 <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc</a>
<b>AWA Xtandi OT.4331.15.2018</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (nr OT.4331.15.2018) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/116/AWA/OT.4331.15.2018_XTANDI_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/116/AWA/OT.4331.15.2018_XTANDI_BIP.pdf</a> (data dostępu: 18.06.2019 r.)
<b>AWA Xtandi OT.4351.1.2017</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji dotycząca leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)” (nr OT.4351.1.2017) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/008/AWA/008_AWA_OT_4351_1_Xtandi_RGK_10.03.2017.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/008/AWA/008_AWA_OT_4351_1_Xtandi_RGK_10.03.2017.pdf</a> (data dostępu: 18.06.2019 r.)
<b>ChPL Xtandi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi (data ostatniej aktualizacji: 21 stycznia 2019 r.)
<b>Rynek Zdrowia listopad 2018</b>	<a href="http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/MZ-ws-braku-mozliwosci-leczenia-sekwencyjnego-raka-prostaty-lekami-abirateron-i-enzalutamid,189775,1013.html">http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/MZ-ws-braku-mozliwosci-leczenia-sekwencyjnego-raka-prostaty-lekami-abirateron-i-enzalutamid,189775,1013.html</a>
<b>Odpowiedź MZ interpelacja 22665</b>	Odpowiedź na interpelację nr 22665 w sprawie ograniczenia dostępności do terapii w leczeniu zaawansowanego raka prostaty. Odpowiadający: podsekretarz stanu w Ministerstwie Zdrowia Maciej Miłkowski. Warszawa, 30-07-2018 <a href="https://orka.sejm.gov.pl/Sejm8.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=B3XH6M">https://orka.sejm.gov.pl/Sejm8.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=B3XH6M</a>
<b>WLR marzec 2019</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <a href="http://dziennkmz.mz.gov.pl/#/legalact/2019/19/">http://dziennkmz.mz.gov.pl/#/legalact/2019/19/</a>
<b>Shore 2017</b>	Shore, Neal, Axel Heidenreich, and Fred Saad. "Predicting response and recognizing resistance: improving outcomes in patients with castration-resistant prostate cancer." <i>Urology</i> 109 (2017): 6-18.
<b>Lombard 2018</b>	Lombard, Alan P., et al. "Intra versus Inter Cross-resistance Determines Treatment Sequence between Taxane and AR-Targeting Therapies in Advanced Prostate Cancer." <i>Molecular cancer therapeutics</i> 17.10 (2018): 2197-2205.

## 14. Załączniki

### 14.1 Diagram selekcji badań



## 14.2 Strategie wyszukiwania

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed – analiza podstawowa (data ostatniego wyszukiwania: 6.06.2019)**

nr	Zapytanie	Liczba
1	"Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]	2993
2	castration resistant prostate cancer[Title/Abstract]	5119
3	hormone relapsed prostate cancer[Title/Abstract]	16
4	CRPC[Title/Abstract]	2687
5	((("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) OR castration resistant prostate cancer[Title/Abstract]) OR CRPC[Title/Abstract]) OR hormone relapsed prostate cancer[Title/Abstract]	6412
6	"MDV 3100" [Supplementary Concept]	656
7	((((MDV3100[Title/Abstract]) OR MDV-3100[Title/Abstract]) OR Enzalutamide[Title/Abstract]) OR xtandi[Title/Abstract]) OR Enzalutamid*[Title/Abstract]	1530
8	("MDV 3100" [Supplementary Concept]) OR (((((MDV3100[Title/Abstract]) OR MDV-3100[Title/Abstract]) OR Enzalutamide[Title/Abstract]) OR xtandi[Title/Abstract]) OR Enzalutamid*[Title/Abstract])	1613
9	"Abiraterone Acetate"[Mesh]	359
10	((((Abiraterone acetate[Title/Abstract]) OR 154229-18-2[Title/Abstract]) OR CB7630[Title/Abstract]) OR CB 7630[Title/Abstract]) OR Zytiga[Title/Abstract]	828
11	("Abiraterone Acetate"[Mesh]) OR (((((Abiraterone acetate[Title/Abstract]) OR 154229-18-2[Title/Abstract]) OR CB7630[Title/Abstract]) OR CB 7630[Title/Abstract]) OR Zytiga[Title/Abstract])	884
12	((("MDV 3100" [Supplementary Concept]) OR (((((MDV3100[Title/Abstract]) OR MDV-3100[Title/Abstract]) OR Enzalutamide[Title/Abstract]) OR xtandi[Title/Abstract]) OR Enzalutamid*[Title/Abstract]))) AND ((("Abiraterone Acetate"[Mesh]) OR (((((Abiraterone acetate[Title/Abstract]) OR 154229-18-2[Title/Abstract]) OR CB7630[Title/Abstract]) OR CB 7630[Title/Abstract]) OR Zytiga[Title/Abstract])))	330
13	Search (((("MDV 3100" [Supplementary Concept]) OR (((((MDV3100[Title/Abstract]) OR MDV-3100[Title/Abstract]) OR Enzalutamide[Title/Abstract]) OR xtandi[Title/Abstract]) OR Enzalutamid*[Title/Abstract]))) AND ((("Abiraterone Acetate"[Mesh]) OR (((((Abiraterone acetate[Title/Abstract]) OR 154229-18-2[Title/Abstract]) OR CB7630[Title/Abstract]) OR CB 7630[Title/Abstract]) OR Zytiga[Title/Abstract]))) AND (((("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) OR castration resistant prostate cancer[Title/Abstract]) OR CRPC[Title/Abstract]) OR hormone relapsed prostate cancer[Title/Abstract])	297
14	(((((("MDV 3100" [Supplementary Concept]) OR (((((MDV3100[Title/Abstract]) OR MDV-3100[Title/Abstract]) OR Enzalutamide[Title/Abstract]) OR xtandi[Title/Abstract]) OR Enzalutamid*[Title/Abstract]))) AND ((("Abiraterone Acetate"[Mesh]) OR (((((Abiraterone acetate[Title/Abstract]) OR 154229-18-2[Title/Abstract]) OR CB7630[Title/Abstract]) OR CB 7630[Title/Abstract]) OR Zytiga[Title/Abstract]))) AND (((("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) OR castration resistant prostate cancer[Title/Abstract]) OR CRPC[Title/Abstract]) OR hormone relapsed prostate cancer[Title/Abstract]) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	19

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) – analiza podstawowa (data ostatniego wyszukiwania: 6.06.2019)**

nr	Zapytanie	Liczba
1	castration resistant prostate cancer/	11282
2	castration resistant prostate cancer.ab,kw,ti.	16609
3	hormone relapsed prostate cancer.ab,kw,ti.	44
4	CRPC.ab,kw,ti.	9491
5	1 or 2 or 3 or 4	22143
6	MDV-3100.ab,kw,ti.	116
7	MDV3100.ab,kw,ti.	631
8	"Enzalutamid*".ab,kw,ti.	5099
9	xtandi.ab,kw,ti.	66
10	"abirateron*".ab,kw,ti.	6409
11	CB7630.ab,kw,ti.	15
12	CB 7630.ab,kw,ti.	7
13	zytiga.ab,kw,ti.	107
14	6 or 7 or 8 or 9	5594
15	10 or 11 or 12 or 13	6424
16	14 and 15	3107

17	5 and 16	2559
18	"systematic review"/	313556
19	"systematic* ".ab,kw,ti.	1044695
20	"review* ".ab,kw,ti.	5086101
21	19 and 20	498118
22	18 or 21	581487
23	meta analysis/	265107
24	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kw,ti.	360180
25	23 or 24	432552
26	22 or 25	802698
27	17 and 26	135

**Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library – analiza podstawowa (data ostatniego wyszukiwania: 6.06.2019)**

nr	Zapytanie	Liczba
1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees	189
2	(MDV 3100):ti,ab,kw OR (MDV-3100):ti,ab,kw OR (Enzalutamide):ti,ab,kw OR (Enzalutamid*):ti,ab,kw OR (xtandi):ti,ab,kw	486
3	(Abiraterone Acetate):ti,ab,kw OR (Abirateron*):ti,ab,kw OR (CB7630):ti,ab,kw OR (CB 7630):ti,ab,kw OR (Zytiga):ti,ab,kw	600
4	(CRPC):ti,ab,kw OR (hormone relapsed prostate cancer):ti,ab,kw OR (castration refractory prostate	1189
5	#1 or #4	1270
6	#2 and #3	233
7	#5 and #6	184
8	MeSH descriptor: [Meta-Analysis as Topic] explode all trees	289
9	("meta-analysis"):ti,ab,kw OR ("meta analysis"):ti,ab,kw OR ("metaanalysis"):ti,ab,kw	22236
10	#8 or #9	22236
11	(systematic*):ti,ab,kw AND (review*):ti,ab,kw	17472
12	(„systematic review”):ti.ab.kw	13816
13	#11 or #12	17472
14	#10 or #13	30932
15	#7 and #14	5