

Analiza Problemu Decyzyjnego

Erleada[®] (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

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

[REDACTED]

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 26 czerwca 2019 r.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego
bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.1 Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC) [ICD-10 C61].....	15
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	16
2.3 Rozpoznanie	18
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	21
2.5 Obraz kliniczny.....	25
2.6 Epidemiologia	25
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	30
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	35
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	36
2.10 Leczenie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację	38
2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe	45
2.10.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	45
2.10.1.2 Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)	47
2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne	47
2.10.2.1 <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN).....	47
2.10.2.2 <i>European Association of Urology</i> (EAU)	48
2.10.2.3 <i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i> (AWMF)	48
2.10.2.4 <i>American Urological Association</i> (AUA)	49
2.10.2.5 <i>American Society of Clinical Oncology</i> (ASCO)	49
2.10.2.1 <i>Österreichische Gesellschaft für Unfallchirurgie</i> (OGU).....	50
2.10.2.2 <i>Health Service Executive</i> (HSE)	50
2.10.2.3 <i>Canadian Urology Association</i> oraz <i>Canadian Urologic Oncology Group</i> (CUA-CUOG).....	50
2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	50
3 Wybór populacji docelowej.....	53

4	Liczebność populacji docelowej	55
5	Opis ocenianej interwencji – Erleada (apalutamid)	57
5.1	Opis ocenianej interwencji – Erleada (apalutamid)	57
5.1.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	63
6	Rekomendacje agencji HTA	63
6.1	Rekomendacje AOTMiT	63
6.2	Rekomendacje zagraniczne	63
7	Dobór komparatorów.....	66
8	Dobór punktów końcowych	69
9	Zakres analiz.....	72
9.1	Analiza kliniczna.....	72
9.2	Analiza ekonomiczna	73
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	74
10	Załączniki.....	77
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	77
10.1.1	<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)</i>	77
10.1.2	<i>Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)</i>	77
10.1.3	<i>European Association of Urology (EAU)</i>	77
10.1.4	<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	77
10.1.5	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)</i> 78	
10.1.6	<i>American Urological Association (AUA)</i>	79
10.1.7	<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>	79
10.1.8	<i>Health Service Executive (HSE)</i>	79
10.1.9	<i>Canadian Urology Association oraz Canadian Urologic Oncology Group (CUA-CUOG)</i> ... 80	
10.1.10	<i>Österreichische Gesellschaft für Unfallchirurgie (OGU)</i>	81
10.2	Skale i kwestionariusze	82
10.2.1	Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (FACT-P)	82
10.2.2	Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów – wersja ogólna (FACT-G) .. 82	
10.2.3	EQ-5D.....	83
10.2.4	Progresja PSA wg kryteriów Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG-2)	83
10.1	Charakterystyka komparatora – Reseligo (goserelina)	85

10.1.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	89
10.2	Charakterystyka komparatora – Eligard (leuprorelina).....	90
10.2.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	94
10.3	Charakterystyka komparatora – Leuprostin (leuprorelina)	95
10.3.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	98
10.4	Charakterystyka komparatora – Diphereline (triptorelina)	99
10.4.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	102
10.5	Charakterystyka komparatora – Firmagon (degareliks).....	103
10.5.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	107
10.6	Charakterystyka komparatora – Xtandi (enzalutamid)	108
10.6.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	114
10.7	Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego.....	115
10.8	Aktualnie obowiązujący program lekowy	121
10.9	Wnioskowany program lekowy	138
10.10	Wkład autorów w opracowanie raportu	142
	Spis Tabel	143
	Spis Wykresów	145
	Piśmiennictwo	146

Wykaz skrótów

ADT	Terapia deprywacji androgenów (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	Receptor Androgenowy
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUA	<i>American Urological Association</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
CUA-CUOG	<i>Canadian Urology Association – Canadian Urologic Oncology Group</i>
DHT	Dihydrotestosteron
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i>
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HSE	<i>Health Service Executive</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTH	Hormonoterapia
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

LHRH	<i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i>
mCRPC	Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>metastatic CRPC</i>)
MFS	Przeżycie bez przerzutów (z ang. <i>Metastasis-Free Survival</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCCP	<i>National Cancer Control Programme</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
nmCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (z ang. <i>non-metastatic CRPC</i>)
OGU	<i>Österreichische Gesellschaft für Unfallchirurgie</i>
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PCWG-2	<i>Prostate Cancer Working Group 2</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICO	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i>)
PSADT	Czas do podwojenia PSA (z ang. <i>PSA Doubling Time</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	Wskaźnik liczby lat skorygowanych jego jakością (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QLQ-PR25	<i>Quality of Life Questionnaire for Patient With Prostate Cancer</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTH	Radioterapia
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TNM	Klasyfikacja nowotworów złośliwych TNM (z ang. T – <i>tumor</i> – guz; N – <i>nodus</i> – węzeł; M – <i>metastases</i> – przerzuty)
TRUS	USG przezodbytnicze (z ang. <i>Transrectal Ultrasonography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem raportu jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, z ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego stanowi jeden z najczęściej rozpoznawanych nowotworów u mężczyzn na świecie (ICD-10 C61.). W 95% rak gruczołu krokowego to gruczolakorak.

Etiologia schorzenia nie jest do końca poznana. Wydaje się, że wśród czynników ryzyka istotną rolę odgrywa wiek chorego oraz predyspozycja genetyczna. Rak gruczołu krokowego należy do nowotworów zależnych hormonalnie, a do jego rozwoju przyczynia się aktywny metabolit testosteronu – dihydrotestosteron (DHT). DHT wiąże się ze swoistymi receptorami androgenowymi.

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego jest stawiane na podstawie badań laboratoryjnych, USG przezodbytniczego oraz badania mikroskopowego. W celu oceny zaawansowania stosuje się klasyfikację TNM. W ocenie struktury

histologicznej rozrostu histologicznego przydatna jest klasyfikacja Gleasona.

Wśród objawów klinicznych raka gruczołu krokowego w przypadku chorych we wczesnym stadium przebieg może być skąpo lub całkowicie bezobjawowy. Wraz z zaawansowaniem choroby w obrazie klinicznym mogą dominować objawy ze strony układu moczowego, zaburzeń seksualnych oraz psychicznych. Wystąpienie przerzutów odległych istotnie wpływa na funkcjonowanie i stan psychiczny pacjenta, dramatycznie obniżając jakość jego życia i definitywnie pogarszając rokowanie.

Szacuje się, że na świecie jest około 1,1 mln mężczyzn z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego. Zapadalność na ten nowotwór jest najwyższa w Australii/Nowej Zelandii i wynosi około 111,6:100 000. W Polsce wskaźnik zachorowalności w 2014 roku wynosił 39:100 000, a umieralność około 12,63:100 000. Szacuje się, że w kolejnych latach może dojść nawet do 2,5 krotnego wzrostu liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego. Przeciwnie, w zakresie umieralności z powodu tego rozpoznania odnotowuje się zahamowanie wzrostu wskaźnika.

Rokowanie u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w znacznej mierze zależy do wyjściowego stężenia PSA. Wysokie stężenie PSA wiąże się z agresywnym przebiegiem. Ponadto, uzyskanie > 8 punktów w skali Gleasona również rokuje niekorzystnie. Negatywnym czynnikiem rokowniczym, wskazującym na wysokie ryzyko rozwoju przerzutów jest krótki czas do podwojenia stężenia PSA (do 10 miesięcy).

Leczenie raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego oparte jest na hormonoterapii, wśród której złotym standardem jest stosowanie terapii deprywacji androgenów (ADT, z ang.

androgen deprivation therapy). Należy jednak zwrócić uwagę, że aż u 80% chorych w okresie kilku lat rozwinię się oporność na leczenie hormonalne. W przypadku stwierdzenia progresji choroby (biochemicznej, klinicznej, radiologicznej) przy kastracyjnym poziomie testosteronu mówi się o raku gruczołu krokowego opornym na kastrację. Szczególną populację pacjentów stanowią chorzy, u których stwierdzono jedynie wznowę biochemiczną (wzrost stężenia PSA) bez cech choroby przerzutowej, a u których czas do podwojenia stężenia PSA był bardzo krótki. W tej grupie chorych istnieje wysokie ryzyko rozwoju przerzutów odległych wraz ze wszystkimi konsekwencjami ich rozwoju. Należy zaznaczyć, że w warunkach polskich u pacjentów z rozpoznaniem opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego finansowaniem ze środków publicznych objęta jest jedynie kontynuacja stosowania ADT, dlatego niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą jest objęcie finansowaniem innowacyjnych terapii, które opóźniłyby rozwój przerzutów odległych.

Należy także zwrócić uwagę, że leczenie raka gruczołu krokowego jest związane ze znacznymi kosztami ponoszonymi przez indywidualne jednostki oraz społeczeństwo. Wg doniesień naukowych odnotowuje się istotne różnice w kosztach terapii w zależności od stadium choroby. Dowiedziono, że obciążenie finansowe leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego jest dużo wyższe niż leczenie pacjentów w stadium bez przerzutów.

Dobór populacji docelowej

Populację docelową zdefiniowano w oparciu o zarejestrowane wskazanie w Charakterystyce Produktu Leczniczego Erleada oraz propono-

wane kryteria kwalifikacji zawarte w programie lekowym. Są one analogiczne do tych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, uszczegółwiają jedynie ogólne zapisy rejestracyjne. Uszczegółwienia te są zgodne z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego *SPARTAN*. Kryteria znajdują także odzwierciedlenie w rekomendacjach towarzystw naukowych. Populację docelową stanowią zatem

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]:

- [REDACTED]
[REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED]
[REDACTED];
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED];
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED].

Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Erleada (apalutamid), która stanowi selektywny inhibitor receptora androgenowego. Zastosowanie powyższej technologii u pacjentów z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów odległych może istotnie wydłużyć czas przeżycia do rozwoju postaci przerzutowej, a tym samym wpłynąć na rokowanie i jakość życia tych chorych.

W 2018 roku komitet CHMP (z ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał pozytywną opinię, rekomendując dopuszczenie do obrotu produkt leczniczy Erleada (apalutamid) we wskazaniu do leczenia chorych na nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (nmCRPC).

W tym samym roku agencja FDA wydała pozytywną decyzję w sprawie dopuszczenia produktu leczniczego Erleada (apalutamid) do obrotu we wskazaniu do leczenia pacjentów chorych na nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (nmCRPC).

Na terenie Australii w 2018 roku dopuszczono do obrotu produkt leczniczy Erlyand, którego substancję właściwą stanowił apalutamid. Lek został zarejestrowany do stosowania we wskazaniu do leczenia nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Leczenie raka gruczołu krokowego jest uzależnione od stadium zaawansowania choroby, wieku pacjenta oraz stanu ogólnego. Wśród

możliwych sposobów postępowania wyróżnia się:

- leczenie radykalne – leczenie operacyjne lub radioterapia
- leczenie zachowawcze – uwzględniające leczenie hormonalne doprowadzające do wyeliminowania endogennych androgenów i zablokowania receptorów androgenowych. W ramach leczenia zachowawczego przeprowadza się kastrację chirurgiczną (wycięcie jąder) lub farmakologiczną. Kastracja farmakologiczna uwzględnia stosowanie analogów LHRH, leczenie antyandrogenowe. Wśród nowszych leków zarejestrowanych do stosowania we wskazaniu do leczenia raka gruczołu krokowego wyróżnia się octan abirateronu, enzalutamid, Ra-223 oraz apalutamid. W warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego) refundacją objęte są wyłącznie octan abirateronu, enzalutamid, Ra-223. Wg ekspertów zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych w leczeniu pacjentów z nmCRPC zaleca się kontynuację ADT. Ponadto, rekomenduje się wdrożenie w tej grupie chorych terapii apalutamidem lub enzalutamidem. Zalecenie to dotyczy szczególnie pacjentów, u których stwierdzono wysokie ryzyko rozwoju przerzutów oszacowane na podstawie krótkiego czasu do podwojenia stężenia PSA.

Uwzględniając kryteria rejestracyjne, refundacyjne oraz wytyczne kliniczne jako komparatory dla ocenianej interwencji wskazano przede wszystkim stosowanie **terapii deprywacji androgen-**

tów (ADT, farmakologicznej lub chirurgicznej) z ewentualnym zastosowaniem **placebo** (celem zaślepienia podawania apalutamidu), natomiast jako komparator dodatkowy uwzględniono **enzalutamid** (dodany do przewlekłej ADT).

Zakres analiz

Metodyka raportu zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine oraz wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd syste-

matyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **populacja (P, z ang. *population*)** – mężczyźni z bezobjawowym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację bez obecności przerzutów
- **interwencja (I, z ang. *intervention*)** – leki antyandrogenowe nowej generacji: apalutamid w dawce 240 mg/d podawany łącznie z ADT; Enzalutamid w dawce 160 mg/d podawany łącznie z ADT
- **komparatory (C, z ang. *comparison*)** - Placebo podawany łącznie z ADT
- **wyniki (O, z ang. *outcomes*)** - OS, MFS, PFS, czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA, czas do wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych, czas do progresji objawów, czas do progresji bólu, czas do progresji PSA, ocena jakości życia, bezpieczeństwo
- **rodzaj badania (S, z ang. *study*)** - Apalutamid: badania RCT, badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, opisy serii przypadków; Enzalutamid: RCT z grupą kontrolną PBO

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach.

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Erleada w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS,

z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Erleada jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Erleada w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych z rozpoznaniem nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Erleada. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia nmCRPC. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na

dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, z ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC) [ICD-10 C61]

Rak gruczołu krokowego to jeden z najpowszechniej występujących raków, pozostający jedną z głównych przyczyn zgonów z powodów nowotworowych wśród mężczyzn. Pomimo zaawansowanych technik diagnostyki przesiewowej i wczesnego wykrywania w dalszym ciągu u ponad 20% mężczyzn rozwijają się przerzuty odległe. Leczenie raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego oparte jest na hormonoterapii, wśród której złotym standardem jest stosowanie terapii deprywacji androgenów (ADT, z ang. *androgen deprivation therapy*) (Chandrasekar 2015). Należy pamiętać, że pomimo stosowania ADT u większości chorych w ciągu kilku lat rozwija się oporność na kastrację, wyrażana wystąpieniem progresji biochemicznej, klinicznej i/lub radiologicznej pomimo utrzymywania kastracyjnych stężeń testosteronu. Wznowa biochemiczna (wzrastające stężenia PSA), jako pierwszy objaw rozwijającej się oporności na kastrację, zwłaszcza przy krótkim czasie do podwojenia tych wartości, stanowi o wysokim ryzyku wystąpienia nieuchronnej choroby przerzutowej i zgonu z powodu raka gruczołu krokowego (ChPL Erleada 2019). Wystąpienie przerzutów odległych istotnie wpływa na funkcjonowanie i stan psychiczny pacjenta, dramatycznie obniżając jakość jego życia. W związku z powyższym kluczowym elementem terapii raka gruczołu krokowego w stadium nieprzerzutowym na etapie rozwoju oporności na kastrację jest opóźnienie momentu wystąpienia progresji choroby i przerzutów odległych, zwłaszcza w przypadku pacjentów z dużym ryzykiem (Saad 2018).

Rak gruczołu krokowego w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 został opatrzony kodem C61 (ICD-10 2016).

Wg klasyfikacji ICD-11 z 2018 roku rak gruczołu krokowego jest oznaczony kodem 2C82 (ICD-11 2018).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Rak gruczołu krokowego należy do nowotworów zależnych hormonalnie, a do jego rozwoju przyczynia się aktywny metabolit testosteronu – dihydrotestosteron (DHT), który wiąże się ze swoistymi receptorami androgenowymi (*Stelmach 2013*).

Etiologia schorzenia nie jest do końca poznana. Wydaje się, że wśród czynników ryzyka istotną rolę odgrywa wiek oraz predyspozycja genetyczna (*Krzemieniecki 2018*).

Rak gruczołu krokowego wydaje się być najbardziej dziedzicznym rakiem wśród chorób nowotworowych, jednak identyfikacja pojedynczego genu odpowiedzialnego za rozwój choroby jest ograniczona. Badania dziedziczności raka gruczołu krokowego sugerują możliwość występowania skłonności rodzinnej do rozwoju tego schorzenia. Aktualnie nie jest dostępny żaden test genetyczny umożliwiający rozpoznanie dziedzicznej formy tego schorzenia, a zalecenia dotyczące zmniejszenia ryzyka jego rozwoju w oparciu o informacje genetyczne nie mają odzwierciedlenia w codziennej praktyce klinicznej (*Rebeck 2017*).

Wśród potencjalnych czynników ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego wyróżnia się:

- **wiek i rasę** – rak gruczołu krokowego w większości diagnozowany jest u pacjentów w wieku podeszłym, a 60% chorych ma ponad 65 lat, 17-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego odnotowuje się wśród pacjentów > 55 r.ż. Korelacje pomiędzy częstością występowania tego rozpoznania a wiekiem chorego oszacowane w latach 2007-2011 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Korelacja pomiędzy częstością występowania raka gruczołu krokowego a wiekiem chorego w latach 2007-2011 (*Naeem Bashir 2015*).

Wiek [lata]	35 – 44	45 – 54	55 – 64	65 – 74	75 – 84	≥ 85
Odsetek występowania	0,6 %	9,7 %	32,7 %	36,3 %	16,8 %	3,8 %

Najwyższe odsetki zachorowań na raka gruczołu krokowego na świecie odnotowuje się wśród populacji afro-amerykanów (około 223,0:100 000 mężczyzn). Zachorowalność wśród afro-amerykanów jest o około 60% wyższa niż wśród białych mężczyzn. Ogólna zachorowalność bez względu na rasę wynosi około 147,8:100 000 mężczyzn (*Naeem Bashir 2015*).

- **wywiad rodzinny w kierunku raka gruczołu krokowego** – dane literaturowe sugerują związek pomiędzy częstością występowania raka gruczołu krokowego, a dodatnim wywiadem rodzinnym. Sugeruje się, że występowanie raka gruczołu krokowego u krewnych I stopnia 2-3 krotnie zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu wśród mężczyzn. Ponadto, mężczyźni, których wywiad rodzinny jest obciążony rakiem gruczołu krokowego wśród 2-3 krewnych I stopnia mają 5-krotnie większe ryzyko rozwoju tego nowotworu (*Naeem Bashir 2015*);
- **dieta** – stwierdzono, że zwiększone spożycie tłuszczu, mięsa i produktów mlecznych może brać udział w rozwoju raka gruczołu krokowego (*Naeem Bashir 2015*). Niektóre doniesienia naukowe zwracają uwagę na wpływ dużego spożycia wapnia jako czynnika ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego, ponieważ wysokie stężenie wapnia zmniejsza stężenie $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, a witamina D_3 ma prawdopodobnie działanie ochronne na gruczoł krokowy. Badania kliniczne wykazały, że duże spożycie wapnia i nabiału wiąże się z ryzykiem rozwoju gruczołu krokowego (*Daniyal 2014*);
- **otyłość** – odnotowano, że stwierdzenie otyłości ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) jest związane z wyższym ryzykiem rozwoju agresywnego raka gruczołu krokowego (*Naeem Bashir 2015*);
- **zachowania seksualne i choroby przenoszone drogą płciową** – odnotowano korelację pomiędzy zakażeniami przenoszonymi drogą płciową (kiła, rzeżączka), a ryzykiem rozwoju raka gruczołu krokowego. Ponadto, zapalenie gruczołu krokowego w wywiadzie wiązało się z wyższym ryzykiem rozwoju raka. Przeciwnie dane zostały przytoczone przez innych autorów, wg których związek zakażeń przenoszonych drogą płciową a ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego nie jest pewny. W badaniach klinicznych próbowano także wykazać związek częstości odbywanych stosunków płciowych z ryzykiem rozwoju raka gruczołu krokowego (*Naeem Bashir 2015*);
- **zawód** – zwiększona ekspozycja na środki stosowane w rolnictwie oraz pestycydy około 4-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego wśród mężczyzn (*Naeem Bashir 2015*);
- **palenie tytoniu** – ogólnie palenie tytoniu nie stanowi udowodnionego czynnika ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego, jednakże badania kliniczne wskazują, że ryzyko to wzrasta w przypadku pacjentów wypalających dużą liczbę papierosów (z ang. *heavy smokers*). Ponadto, wykazano, że palacze mają 14% zwiększone ryzyko zgonu z powodu raka gruczołu krokowego w porównaniu do chorych, którzy nie palą. Badania sugerują, że palenie papierosów może pobudzać do rozwoju bardziej agresywne postaci raka gruczołu krokowego, wrażliwe na leczenie hormonalne, poprzez różne mechanizmy (*Naeem Bashir 2015*).

Wśród czynników, które prawdopodobnie działają w sposób protekcyjny wyróżnia się spożywanie dużej ilości warzyw i owoców. Niektóre badania donoszą o korzystnym wpływie suplementacji selenu na ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego wśród mężczyzn. Ponadto, ochronnego działania upatruje się również w spożywaniu ryb. Zmniejszone ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego odnotowano ponadto wśród chorych prowadzących zdrowy tryb życia, uwzględniający codzienną aktywność fizyczną (Naeem Bashir 2015).

Mechanizm powstawania oporności na kastrację nie jest do końca poznany. Doniesienia literaturowe sugerują, że w związku ze zwiększonym pobudzeniem receptorów androgenowych podczas stosowania terapii ADT dochodzi do rozwoju oporności na hormonoterapię, jednak aktualne dane wskazują na możliwość istnienia osobnego, niezwiązanego z AR (receptor androgenowy) mechanizmu rozwoju CRPC. Obecnie uważa się, że oporność na hormonoterapię w raku gruczołu krokowego może wynikać z alternatywnych źródeł androgenów (produkcja wewnątrz guza lub nadnerczowa), amplifikacji genu AR, nadekspresji białka tworzącego AR i mutacji AR odpowiadającej za zmianę funkcji AR, aktywacji AR w mechanizmie niezależnym od ligandu (np. poprzez EGF, IL-6), nadekspresji regulatorów AR, aktywacji receptora dla glikokortykosteroidów oraz zaburzeń układu neuroendokrynnego i immunologicznego (De Nunzio 2018).

2.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego polega na przeprowadzeniu:

- badania laboratoryjnych – stwierdzenie zwiększonego stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*) we krwi oraz zwiększony odsetek wolnego PSA;
- USG przezodbytniczego (TRUS, z ang. *transrectal ultrasonography*) – badanie umożliwiające uwidocznienie granicy i struktury wewnętrznej gruczołu krokowego; charakterystyczne dla raka są ogniska hipoechogeniczne w strefie obwodowej;
- badania mikroskopowego – najczęściej stwierdza się raka gruczołowego (95%), oprócz tego występują przypadki raka z nabłonka przejściowej części sterczowej cewki moczowej oraz nowotwory neuroendokrynnego; obraz mikroskopowy zazwyczaj jest niejednorodny i zawiera obszary różniące się wyglądem komórek i architekturą tkanki. Złotym standardem diagnostycznym jest badanie histopatologiczne wycinków pochodzących z biopsji gruboigłowej wykonanej pod kontrolą TRUS (Krzemieniecki 2018).

W celu **oceny zaawansowania** raka gruczołu krokowego przeprowadza się badanie *per rectum* (palcem przez odbytnicę), TRUS oraz tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy. W wyjątkowych przypadkach można wykonać MR z cewką doodbytniczą (najdokładniejsza metoda oceny naciekania pęcherzyków nasiennych). W celu oceny klinicznego zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego stosuje się klasyfikację TNM, która została przedstawiona w tabeli poniżej (Krzemieński 2018).

Tabela 2. Uproszczona klasyfikacja kliniczna TNM zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego (rewizja 8. z 2017 r.) (Krzemieński 2018).

Cecha	Ocena kliniczna	Opis
	TX	nie można ocenić guza pierwotnego
	T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
	T1	guz klinicznie nieuchwytny (niewyczuwalny w badaniu <i>per rectum</i> , niewidoczny w badaniach obrazowych)
	T1a	guz stwierdzony przypadkowo w badaniu histologicznym i zajmujący ≤ 5% usuniętej tkanki stercza
	T1b	guz stwierdzony przypadkowo w badaniu histologicznym i zajmujący > 5% usuniętej tkanki stercza
	T1c	guz (niewyczuwalny) rozpoznany na podstawie biopsji igłowej z jednego lub obu płatów gruczołu (np. wykonanej z powodu zwiększonego stężenia PSA)
T	T2	guz wyczuwalny i ograniczony do gruczołu krokowego ¹
	T2a	guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego
	T2b	guz zajmuje więcej niż połowę jednego płata, ale nie zajmuje obu płatów gruczołu krokowego
	T2c	guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego
	T3	guz przekracza torebkę gruczołu krokowego ²
	T3a	guz przekracza torebkę gruczołu krokowego (po jednej lub obu stronach)
	T3b	guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)
	T4	guz jest związany lub nacieka sąsiednie struktury inne niż pęcherzyki nasienne (np. zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnica, pęcherz moczowy, mięśnie dźwigacze i/lub ściana miednicy)
N	NX	nie oceniano regionalnych węzłów chłonnych (nie pobierano wycinków z regionalnych węzłów chłonnych do badania histopatologicznego)
	N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (w badaniu histopatologicznym)
	N1	stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
M ³	M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
	M1	stwierdza się przerzuty odległe
	M1a	w pozaregionalnych węzłach chłonnych
	M1b	w kościach
	M1c	przerzuty odległe z towarzyszącymi przerzutami w kościach lub bez takich przerzutów

- ¹ w przypadku, gdy utkanie nowotworu w biopsji gruboigłowej stwierdzono w jednym lub obu płatach gruczołu krokowego, lecz guz nie jest wyczuwalny podczas badania *per rectum* nie jest widoczny w badaniach obrazowych, należy stwierdzić obecność cechy T1c;
- ² naciek wierzchołka gruczołu krokowego lub w obrębie torebki gruczołu krokowego (ale bez przzerwania jej ciągłości) klasyfikuje się jako cechę T2 (a nie T3);
- ³ jeśli stwierdza się przerzuty ≥ 1 miejscu – należy stosować najwyższą kategorię w obrębie cechy M (tj. pM1c).

Celem wykluczenia przerzutów odległych należy poszerzyć diagnostykę o RTG klatki piersiowej oraz scyntyografię kości. Po ustaleniu zaawansowania klinicznego możliwe jest wyróżnienie poszczególnych grup pacjentów w zależności od ryzyka:

- **duże ryzyko** – PSA > 20 ng/ml, ocena w skali Gleasona > 8 pkt, zaawansowanie kliniczne T2c/T3 (naciek zajmuje oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu);
- **małe ryzyko** – PSA < 10 ng/ml, ocena w skali Gleasona < 6 pkt, zaawansowanie kliniczne T1c lub T2a (naciek zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata);
- **pośrednie ryzyko** – pozostali chorzy (Krzemieniecki 2018).

Skala Gleasona opiera się na ocenie struktury histologicznej rozrostu nowotworowego. Wynik oceny powstaje przez zsumowanie stopnia zróżnicowania dwóch najczęściej występujących grup komórek – każdej grupie komórek przypisuje się od 1 (najmniejszy stopień złośliwości histologicznej) do 5 punktów (najwyższy stopień złośliwości histologicznej). Suma Gleasona zawiera się w przedziale od 2 do 10. Najgorszy możliwy wynik to 10 – komórki raka nisko zróżnicowane o dużym potencjale do naciekania i przerzutów (Eble 2004). Ocenę wg skali Gleasona w chwili obecnej zapisuje się jako pełne wyrażenie matematyczne (np. 2 + 5 = 7), a nie jedynie jako sumę, co daje pełniejszy obraz choroby (Eble 2004). W ostatnich latach stosowany jest nowy, ujednoczony podział na grupy, zaakceptowany przez *International Society of Urological Pathology* (ISUP) w którym z uwagi na fakt, że stopnie 2-5 są rzadko oznaczane nie wyróżnia się ich oddzielnie (Humphrey 2016).

Tabela 3. Grupy rokownicze wg skali Gleasona (Humphrey 2016, EAU 2019).

Suma Gleasona	Stopień ISUP
2-6	1
3 + 4 (7)	2
4 + 3 (7)	3
4 + 4 (8), 3 + 5 (8), 5 + 3 (8)	4
9-10	5

W tabeli poniżej zestawiono klasyfikację grup prognostycznych w oparciu o klasyfikację TNM, stężenie PSA oraz wskaźnik Gleasona (Stelmach 2013).

Tabela 4. Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężenia PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona (Stelmach 2013).

Grupa	T	N	M	PSA (ng/ml)	Wskaźnik Gleasona
I	1a–c	0	0	< 10	≤ 6
	2a	0	0	< 10	≤ 6
IIA	1a–c	0	0	< 20	7
	1a–c	0	0	≥ 10 i < 20	≤ 6
	2a, b	0	0	< 20	≤ 7
IIB	2c	0	0	Każde	Każdy
	1–2	0	0	≥ 20	Każdy
	1–2	0	0	Każde	≥ 8
III	3a, b	0	0	Każde	Każdy
	4	0	0	Każde	Każdy
IV	Każde	1	0	Każde	Każdy
	Każde	Każde	1	Każde	Każdy

Przeżycie pacjentów zależy przede wszystkim od zaawansowania choroby i zastosowanego leczenia. Po terapii radykalnej 70-85% przeżywa 5 lat, a odsetek 10-letnich przeżyć wynosi około 50-75% (Krzemieniecki 2018).

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Rak gruczołu krokowego stanowi jeden z najczęściej rozpoznawanych nowotworów u mężczyzn na świecie. Ponad 95% przypadków raka gruczołu krokowego stanowią gruczolakoraki. Cechą charakterystyczną powyższego nowotworu jest jego zdolność do szerzenia się na sąsiadujące struktury jak np. pęcherzyki nasienne, szyja oraz trójkąt pęcherza moczowego i ujścia moczowodowe. W następnej kolejności dochodzi do zajęcia okolicznych węzłów chłonnych: zaśtonowych, a następnie tych znajdujących się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty odległe najczęściej lokalizują się w płucach, mózgu lub wątrobie. Przerzuty kostne mają zazwyczaj charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny (Krzemieniecki 2018).

W niniejszym raporcie populację docelową stanowią chorzy z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację. Należy zwrócić uwagę, że początkowe leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego, wrażliwego na leczenie hormonalne jest oparte na stosowaniu ADT. Jednak, przeważająca większość chorych z tym rozpoznaniem rozwinię w ciągu kilku lat oporność na kastrację,

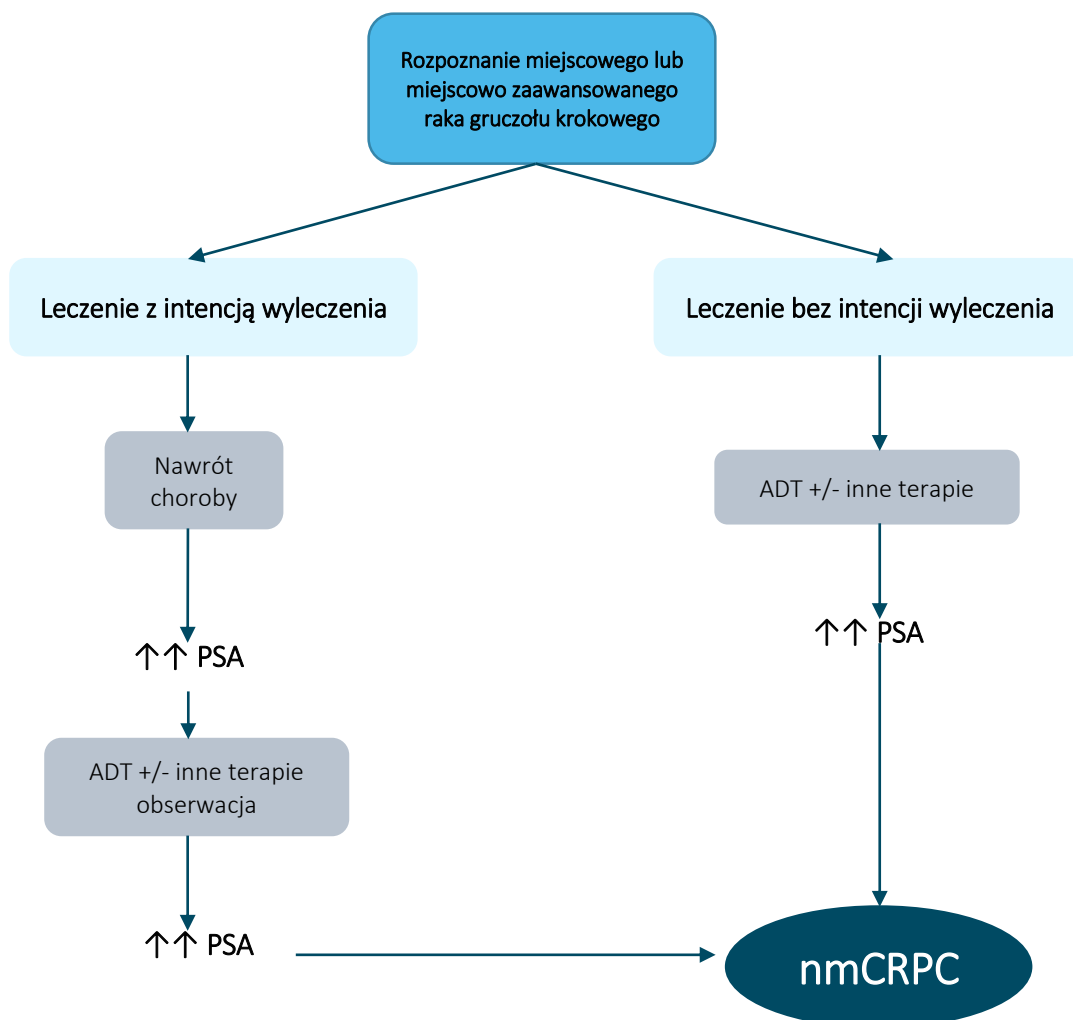
zdefiniowaną jako progresja choroby (biochemiczna i/lub kliniczna/radiologiczna) pomimo osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu (*Dawson 2018*). Celem współczesnego postępowania z pacjentami z rozpoznaniem nmCRPC jest włączenie odpowiedniego, skutecznego leczenia u chorych z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów w celu opóźnienia ich rozwoju. Markerem wysokiego ryzyka rozwoju przerzutów raka gruczołu krokowego jest czas do podwojenia stężenia PSA (PSADT, z ang. *prostate specific antigen doubling time*). Identyfikacja pacjentów spełniających te kryteria oraz wdrożenie skutecznego leczenia przed rozwojem przerzutów odległych może znacznie poprawiać rokowanie chorych (*Saad 2018*). W tabeli poniżej przedstawiono definicje poszczególnych terminów stosowanych w kontekście pacjentów z CRPC.

Tabela 5. Definicje terminów stosowanych w kontekście pacjentów z rozpoznaniem CRPC.

Termin	Definicja
Kastracyjny poziom testosteronu	stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,7$ nmol/l) (<i>MZ 30/04/2019</i>)
Wznowa biochemiczna	podwyższone stężenie PSA w 3 kolejnych pomiarach (w odstępach tygodniowych), przy czym w 2 z tych oznaczeń wzrost stężenia PSA o 50% wartości nadir (wartość wyjściowa), przy nominalnej wartości PSA > 2 ng/ml (<i>EAU 2019, MZ 30/04/2019</i>)
Wysokie ryzyko rozwoju przerzutów	PSADT ≤ 10 mies. podczas terapii ADT (<i>Smith 2018</i>)
Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, z ang. <i>Castration Resistant Prostate Cancer</i>)	kastracyjne stężenie testosteronu (< 50 ng/dl lub $< 1,7$ nmol/l) oraz: <ul style="list-style-type: none"> ▪ progresja biochemiczna: podwyższone stężenie PSA w 3 kolejnych pomiarach (w odstępach tygodniowych), przy czym w 2 z tych oznaczeń wzrost stężenia PSA o 50% wartości nadir (wartość minimalna), przy PSA > 2 ng/ml <u>lub</u> ▪ progresja radiologiczna: pojawienie się ≥ 2 nowych zmian w scyntygrafii kośćca lub progresja zmian w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST (stwierdzenie progresji objawowej nie jest podstawą do rozpoznania) (<i>EAU 2019</i>)

Na schemacie poniżej przedstawiono przebieg choroby do klinicznego nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (nmCRPC) (*Mateo 2019*).

Wykres 1. Przebieg choroby do klinicznego nmCRPC (Mateo 2019).



Rokowanie

Rokowanie w raku gruczołu krokowego związane jest z wyjściowym stężeniem PSA w surowicy krwi. Wyższe stężenie wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem raka gruczołu krokowego oraz z większą częstością progresji biochemicznej po zastosowanym leczeniu (Lazzeri 2016) zarówno u chorych przed, jak i po zastosowaniu chemioterapii (Maroto 2016).

Ponadto, odnotowano, że istotna z punktu widzenia rokowania jest punktacja w skali Gleasona. Uzyskanie > 8 punktów wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, zwiększonym ryzykiem przerzutów i zwiększoną śmiertelnością, w podgrupie pacjentów po przebytej radykalnej prostatektomii i/lub radioterapii (Maroto 2016).

Zgodnie w wytycznym *European Association of Urology* na podstawie wyników oceny stężenia PSA w osoczu, oceny wg skali Gleasona i klasyfikacji TNM można wyróżnić następujące grupy rokownicze nawrotu biochemicznego, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Grupy rokownicze dla nawrotu biochemicznego u chorych na miejscowego lub zaawansowanego raka gruczołu krokowego (EAU 2019).

Ryzyko niskie	Ryzyko umiarkowane	Ryzyko wysokie	
PSA <10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	dowolne PSA
oraz suma Gleasona < 7 (1 stopień ISUP)	lub suma Gleasona 7 (2/3 stopień ISUP)	lub suma Gleasona >7 (4/5 stopień ISUP)	dowolna suma Gleasona (stopień ISUP)
oraz cT1-2a	lub cT2b	lub cT2c	cT3-4 lub cN+
	zmiana lokalna		miejscowo zaawansowany

Innymi negatywnymi czynnikami rokowniczymi są stwierdzona niedokrwistość, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej (predyktor przerzutów do kości), zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej, obecność przerzutów trzewnych (Maroto 2016). Ponadto, wśród czynników ryzyka wyróżnia się również możliwość zastosowania parametru PSADT, który określa czas, w którym doszło do podwojenia stężenia markera PSA. Szacuje się, że PSADT ≤ 10 mies. podczas terapii ADT wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (Smith 2018).

Rak gruczołu krokowego wiąże się z wysokim wskaźnikiem przeżycia całkowitego, jeśli nowotwór jest rozpoznany we wczesnym stadium. Pięcioletnie przeżycie całkowite w przypadku chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego wynosi prawie 100%, a w przypadku zmian przerzutowych około 28% (Naeem Bashir 2015). Śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego wynika w głównej mierze z obecności przerzutów. Długość przeżycia chorych ze stwierdzonymi przerzutami odległymi jest znacznie krótsza niż w przypadku chorych z nmCRPC. Wg danych literaturowych około 10-12% pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego rozwinie CRPC w ciągu 5 kolejnych lat choroby, a u około 16% nie stwierdzi się przerzutów w kościach w momencie rozpoznania CRPC. Szacuje się, że spośród pacjentów z nmCRPC u około 33% zaobserwuje się przerzuty do kości w ciągu 2

lat. Ponadto, w populacji pacjentów z nmCRPC w ciągu 2 lat odsetek zgonów wynosi około 20% (Hong 2014).

2.5 Obraz kliniczny

Początkowo u pacjentów z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego nie stwierdza się uciążliwych objawów. Przebieg kliniczny jest niecharakterystyczny, a dolegliwości często przypominają objawy występujące u chorych z łagodnym przerostem gruczołu krokowego. Stan ten, w postaci nowotworu niemego klinicznie, ograniczonego do narządu, może trwać wiele lat. Wraz z czasem trwania choroby pojawiają się objawy kliniczne nowotworu. Rak gruczołu krokowego może naciekać sąsiadujące tkanki i narządu, szerząc się drogą naczyń krwionośnych, jak i limfatycznych i zajmując regionalne węzły chłonne, kości oraz rzadziej: wątrobę, płuca i mózg. Wśród najczęściej spotykanych objawów klinicznych zaawansowanego raka gruczołu krokowego wyróżnia się:

- **objawy ze strony układu moczowego:** nagłe parcie na mocz, budzenie w nocy z powodu konieczności oddania moczu, częste oddawanie moczu w ciągu dnia, nietrzymanie moczu, niecałkowite opróżnianie pęcherza moczowego, trudności z rozpoczęciem mikcji, ból podczas oddawania moczu
- **zaburzenia seksualne:** spadek libido
- **inne:** uderzenia gorąca, zmęczenie, męczliwość, utrata owłosienia, bóle mięśniowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, utrata apetytu
- **zaburzenia psychiczne:** niepokój, nerwowość, frustracja, depresja, utrata, problemy ze snem (Tomaszewski 2017, Krzemieniecki 2018).

2.6 Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego stanowi jeden z najczęściej spotykanych raków u mężczyzn, szczególnie wśród pacjentów w wieku podeszłym (ponad 80% chorych jest diagnozowanych po 65 rż) (Krzemieniecki 2018).

Świat

Szacuje się, że na świecie jest około 1,1 miliona mężczyzn z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (dane z 2012 roku), co stanowi około 15% wszystkich nowotworów u mężczyzn na świecie. Częstość występowania raka gruczołu krokowego na świecie różni się w zależności od regionu, a wskaźniki za-

padalności osiągają najwyższe wartości w krajach rozwijających się. Największe standaryzowane wskaźniki odnotowano w Australii/Nowej Zelandii – 111,6:100 000, a najniższe na terenie południowej i wschodniej Azji – około 4,5-10,5:100 000 (*Rathkopf 2018*). W tabeli poniżej podsumowano odnalezione wskaźniki zapadalności na raka gruczołu krokowego na świecie.

Tabela 7. Wskaźniki zapadalności na raka gruczołu krokowego na świecie (*Rathkopf 2018*).

Region	Australia/ Nowa Zelandia	Północna Ameryka	Europa Zachodnia	Europa Północna	Azja (Południowa i Wschodnia)	Karaiby	Południowa Afryka	Południowa Ameryka
wskaźnik zapadalności (na 100 000)	111,6	97,2	85,8	85,0	4,5-10,5	79,8	61,8	60,1

Wg danych oszacowanych dla populacji w USA, w 2017 roku odnotowano 161 360 mężczyzn, u których rozpoznano raka gruczołu krokowego oraz 26 730 zgonów z powodu tego rozpoznania (*Rathkopf 2018*).

Śmiertelność z powodu tego rozpoznania jest wyższa w krajach afrykańskich, wskaźnik umieralności z powodu tego nowotworu wynosi na tym terenie około 18,7-29,3:100 000. Oszacowano, że w latach 2008-2011 wskaźnik umieralności wśród Afroamerykanów wynosił 43:100 000 i był wyższy niż w populacji amerykańskiej, gdzie wyniósł 19,8:100 000. Podobny wynik uzyskano w populacji hiszpańskiej, gdzie wskaźnik umieralności wyniósł 17,8:100 000 (*Rebbeck 2017*). Wg danych opracowanych do 2012 roku wskaźnik zachorowalności na raka gruczołu krokowego w Nowej Zelandii wynosił 111,6:100 000, a w Australii i Północnej Ameryce 97,2:100 000. Porównywalnie wysokie wskaźniki odnotowano na Karaibach (79,8:100 000), w Południowej Afryce (61,8:100 000) oraz Południowej Ameryce (60,1:100 000). Niską zachorowalność na raka gruczołu krokowego odnotowano w Azji, gdzie wynosiła około 10,5:100 000 oraz Wschodniej Azji – 4,5:100 000. Wskaźniki umieralności na raka gruczołu krokowego są mniej zróżnicowane i wahają się w zakresie od 3 do 30 zgonów na 100 000 osób. Umieralność jest wysoka wśród pacjentów rasy czarnej (19-29:100 000) i niska wśród chorych z Południowo-Środkowej Azji (2,9:100 000) (*Naeem Bashir 2015*).

W tabeli poniżej podsumowano odnalezione dane dotyczące częstości występowania i umieralności z powodu raka gruczołu krokowego oszacowane w latach 2007-2011.

Tabela 8. Zachorowalność i umieralność na raka gruczołu krokowego w latach 2007-2011 (*Naeem Bas-hir 2015*).

Rasa/narodowość	Zachorowalność (na 100 000)	Umieralność (na 100 000)
Ogółem	147,8	22,3
Biała	139,9	20,6
Biała, hiszpańska	120,3	19,1
Biała, nie-hiszpańska	143,3	20,7
Hiszpańska	121,8	18,5
Czarna	223,9	48,9
Azja	79,3	10
Amerykańska (indiańska)	71,5	16,8

Polska

Rak gruczołu krokowego stanowi około 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2014 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności na powyższe schorzenie wynosił 39/100 000, a współczynnik umieralności 12,63/100 000 (*Krzemieniecki 2018*). Wg danych przedstawionych na portalu KRN (Krajowy Rejestr Nowotworów) pochodzących z 2016 roku, standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) wynosił 31,15:100 000, a umieralności 12,91:100 000. Dane pochodzą z okresu 1999 – 2016 r. (*KRN 2018*). Należy zwrócić uwagę, że w populacji mężczyzn w ostatnich latach największy wzrost w zakresie wskaźnika zachorowalności i umieralności dokonał się w odniesieniu do raka gruczołu krokowego. W latach 1999-2010 zaobserwowano wzrost zachorowalności o 14,9 p.p. z równoczesnym wzrostem 5-letniego przeżycia chorych (*Wojciechowska 2017*). Szczegółowe dane dotyczące 5-letniego przeżycia chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 1999-2010 zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych w Polsce wśród chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w latach 1999-2000 (*Wojciechowska 2017*).

Lata	Liczba chorych	Wskaźnik 5-letnich przeżyć	95% CI
1999-2001	14 426	61,0	60,0; 61,9
2002-2004	18 891	71,7	70,9; 72,5
2005-2007	23 969	74,2	73,5; 74,8
2008-2010	28 354	75,8	75,2; 76,5

W związku ze starzeniem się polskiej populacji oraz nieustannym wzrostem zachorowalności na raka gruczołu krokowego obserwowanym od lat 90., szacuje się, że w kolejnych latach może dojść nawet do

2,5-krotnego wzrostu liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego. Przeciwnie, w zakresie umieralności z powodu raka gruczołu krokowego od kilku lat odnotowuje się zahamowanie wzrostu wskaźnika. W tabeli poniżej przedstawiono prognozy do 2025 roku dotyczące zachorowalność i umieralności pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w populacji polskiej (*Didkowska 2009*).

Tabela 10. Liczba zachorowań i zgonów na raka gruczołu krokowego w Polsce w 2006 roku z prognozą do 2025 roku (*Didkowska 2009*).

	2006	2010	2015	2020	2025
liczba zachorowań	wiek 0 +				
	7154	9672	13394	17809	22344
	wiek 45-64 lat				
	1787	3006	4152	4809	5020
	wiek 65 +				
	5349	6655	9229	12985	17308
liczba zgonów	wiek 0 +				
	3684	4512	5433	6366	7574
	wiek 45-64 lat				
	405	553	600	575	505
	wiek 65 +				
	3274	3959	4832	5791	7069

Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) ocenianego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2017 roku liczba osób w Polsce, która spełnia wszystkie kryteria selekcji do programu lekowego B 56 tj. pacjentów z bezobjawowym mCPRC wynosi około 600/rok. Szczegółowe dane epidemiologiczne uzyskane od ekspertów zostały podane w tabeli poniżej (*Xtandi AWA 2017*).

Tabela 11. Liczba osób w Polsce spełniających wszystkie kryteria selekcji do programu lekowego B 56 tj. pacjentów z bezobjawowym mCPRC wg opinii ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji pacjentów (Xtandi AWA 2017).

Dane	Dr hab. n. med. Artur A. Antoniewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii	Eksperti		
		Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4
Liczba osób w Polsce	Ok. 600/rok		700-800	Ok. 700
Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Brak wiarygodnych danych	40-60% chorych aktualnie leczonych octanem abirateronu	Nie podano	Okolo 500-600 osób
Liczba lub odsetek osób, u których wnioskowana technologia byłaby stosowana w przypadku objęcia refundacją	Ok. 50%		500-600	Okolo 350 osób

W tabeli poniżej przedstawiono dane liczbowe udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) dotyczące osób z rozpoznaniem ICD-10 C61.

Tabela 12. Dane liczbowe NFZ dotyczące osób z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C.61 (Xtandi AWA 2017).

Liczba pacjentów	2013	2014	2015	2016
z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 C61, u których stosowano przynajmniej 1 świadczenie	90 827	96 566	105 065	107 688
stosujących octan abirateronu w ramach programu lekowego	–	513	844	919

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia), ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej dla leku Erleada.

Z kolei, odnaleziono dane epidemiologiczne dotyczące 5-letniej częstości występowania raka gruczołu krokowego opornego na kastrację w poszczególnych krajach europejskich. W ubiegłym roku (2018) najwyższa częstość występowania raka gruczołu krokowego opornego na kastrację bez przerzutów odnotowano wśród pacjentów z Francji (265 136). Przeciwnie, najniższa częstość występowania

nmCRPC została odnotowana wśród chorych z Hiszpanii i wynosiła 89 719 (*Liede 2012*). Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Szacowania 5-letnia częstość występowania nmCRPC w wybranych krajach europejskich (*Liede 2012*).

Kraj	2012	2014	2016	2018	2020
Francja	238,521	250,971	265,136	278,976	291,626
Niemcy	244,284	252,431	260,767	269,317	278,041
Włochy	130,130	135,216	140,522	145,782	150,935
Hiszpania	81,593	85,426	89,719	94,067	98,407
Wielka Brytania	129,114	134,228	139,696	145,090	150,273

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najpowszechniej rozpoznawanych nowotworów wśród mężczyzn na świecie. Schorzenie cechuje się znacznym obciążeniem, w tym również ekonomicznym, zarówno dla pacjentów, jak i dla społeczeństwa. Oszacowano, że w 2009 roku całkowite koszty związane z terapią CRPC w Europie wynosiły około 8,4 bilionów euro, w tym opieka zdrowotna stanowiła 5,4 bilionów euro – koszty leczenia około 3,1 bilionów €, a koszty wynikające z utraty produktywności około 0,7 bilionów €. W ciągu ostatniej dekady wzrósł odsetek dostępnych skutecznych technologii medycznych, co jednocześnie spowodowało istotny wzrost kosztów leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Wydaje się, że w związku z opracowywaniem nowych terapii i wprowadzaniem ich na wcześniejszych etapach choroby, koszty leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego mogą systematycznie wzrastać w najbliższym czasie (*Grochtdreis 2018*).

W celu porównania kosztów związanych z leczeniem pacjentów z rozpoznaniem nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z chorymi leczonymi z powodu przerzutowego CRPC w 2013 r. przeprowadzono badanie w Hiszpanii. Całkowity, roczny koszt terapii chorych z nmCRPC przypadający na jednego pacjenta wynosił 2 691,57 €, z czego 978,51 € dotyczyło terapii hormonalnej, 11,10 € leczenia przeciwbólowego, a 243,55 € terapii zdarzeń niepożądanych. Odnotowano wyższe koszty leczenia w przypadku stwierdzenia przerzutów odległych u pacjentów (przerzuty do kości). Całkowite roczne koszty leczenia przypadające na jednego chorego z mCRPC oszacowano na 6 000,37 € w pierwszym roku terapii, 14 468,35 € w drugim roku oraz 14 313,97 € w kolejnych latach leczenia. Terapia hormonalna wynosiła odpowiednio 946,67 €, 948,13 € oraz 948,13 €. Istotny odsetek kosztów leczenia stanowiła chemioterapia: 1 892,21 € w pierwszym roku, 9 485,92 € w drugim oraz 9 143,92 €

w kolejnych. Koszt leczenia przeciwbólowego u pacjentów ze stwierdzonymi przerzutami wzrósł do kwoty 915,16 €, a w kolejnych latach wynosił nawet 1 031,20 €. Podobnie leczenie zdarzeń niepożądanych wzrosło do około 700 € rocznie. Podsumowując, leczenie pacjentów z przerzutami odległymi wiąże się z wyższymi kosztami terapii w porównaniu do chorych, u których nie stwierdzono przerzutów. Wobec powyższego istotne wydaje się wczesne wdrożenie skutecznego leczenia u chorych z nmCRPC oraz wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów w celu uniknięcia tak znacznego obciążenia ekonomicznego (Morote 2013).

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka gruczołu krokowego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Rak gruczołu krokowego jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu raka gruczołu krokowego w 2018 roku wydano 15 553 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 388 143. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2012-2016, wzrasta każdego roku (ZUS 2019). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 (ZUS 2019).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2018	388 143	15 553
2017	375 534	14 834
2016	334 684	13 456
2015	297 883	11 912
2014	248 457	9 847
2013	214 059	8 424
2012	182 757	7 432

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2018 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C61 wg

klasyfikacji ICD-10 otrzymały 516 osoby. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 232 osoby. Zano-
towano, że w 2018 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych oraz mniej ponownych uprawnia-
jących do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane doty-
czące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem raka
gruczołu krokowego zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla
rozpoznania ICD-10: C61 (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	516	515	-	1	232	231	-	1
2017	503	503	-	-	240	240	-	-
2016	429	428	-	1	184	184	-	-
2015	333	333	-	-	153	151	1	-
2014	252	251	-	1	114	114	-	-
2013	204	204	-	-	97	97	-	-
2012	158	157	1	-	-	-	-	-
2011	114	113	-	1	-	-	-	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy
szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi
powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy
o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego
przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobie-
rał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń
ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orze-
czeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2018 ogółem wydano 500 pierwszorazowych i 1 039
ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest niższa w porównaniu do roku
poprzedniego. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem C61 wg ICD-10 (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2018	500	495	-	5	1 039	1 030	-	9
2017	535	531	-	4	1 124	1 117	-	7
2016	520	517	-	3	1 027	1 021	-	6
2015	500	496	-	4	958	949	-	9
2014	436	433	-	3	845	839	1	5
2013	384	382	-	2	806	798	-	8
2012	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2018	61	60	-	1	222	213	-	9
2017	74	72	-	2	234	228	-	6
2016	75	73	-	2	196	191	-	5
2015	64	63	-	1	199	193	-	6
2014	66	66	-	-	142	137	-	5
2013	50	48	-	2	154	148	-	6
2012	38	38	-	-	-	-	-	-
2011	33	32	-	1	-	-	-	-
całkowita niezdolność do pracy								
2018	291	287	-	4	459	459	-	-
2017	311	310	-	1	528	527	-	1
2016	327	326	-	1	528	527	-	1
2015	333	330	-	3	464	461	-	3
2014	280	277	-	3	418	417	1	-
2013	245	245	-	-	399	397	-	2
2012	202	202	-	-	-	-	-	-
2011	204	204	-	-	-	-	-	-
częściowa niezdolność do pracy								
2018	148	148	-	-	358	358	-	-
2017	150	149	-	1	362	362	-	-
2016	118	118	-	-	303	303	-	-

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2015	103	103	–	–	295	295	–	–
2014	90	90	–	–	285	285	–	–
2013	89	89	–	–	253	253	–	–
2012	88	88	–	–	–	–	–	–
2011	58	58	–	–	–	–	–	–

Chorzy z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 C61 przyznano 2 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C61 (ZUS 2019).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2018	2	2	–	–
2017	1	1	–	–
2016	2	2	–	–
2015	3	3	–	–
2014	1	1	–	–
2013	–	–	–	–
2012	1	1	–	–
2011	1	1	–	–

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę L – choroby układu moczowo-płciowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę L46 – choroby gruczołu krokowego, na podstawie, której oszacowano koszty związane z leczeniem raka gruczołu krokowego. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania raka gruczołu krokowego (NFZ 2019).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C61	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C61
2017	5588	6326	bd.	3031	bd.
2016	4904	5648	685,01	2673	1831 031,73
2015	4968	5691	624,23	2541	1 586 168,43
2014	4827	5548	610,17	2311	1 410 102,87
2013	5329	5966	605,95	2234	1 353 692,3
2012	5809	6703	599,61	2509	1 504 421,49
2011	7952	8876	559,61	2580	1 443 793,8
2010	8485	9444	510,74	2805	1 432 625,7
2009	10933	12204	506,4	3384	1 713 657,6

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego wiąże się z występowaniem wielu uciążliwych objawów, co ma wpływ na jakość życia pacjentów (Erleada 2018). W celu oszacowania jakości życia u chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego możliwe jest użycie poniższych narzędzi: FACT-P (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*), EORTC (z ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), QLQ-PR25 (z ang. *Quality of Life Questionnaire for Patient With Prostate Cancer*). Wpływ raka gruczołu krokowego na jakość życia chorych zależy w znacznej mierze od stadium zaawansowania choroby oraz możliwości terapeutycznych i ulega wzmocnieniu wraz z progresją choroby. Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności leczenia apalutamidu w populacji chorych z nmCRPC. Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z rozpoznaniem nmCRPC, chorzy początkowo nie zgłaszają charakterystycznych objawów lub wręcz przebieg wczesnego raka gruczołu krokowego jest bezobjawowy. Z powyższego powodu jakość życia tych chorych nierzadko oceniana jest wysoko. Wśród objawów które mogą wpływać na jakość życia pacjentów, a które pojawiają się w późniejszych stadiach rozwoju zwrócono uwagę na:

- trudności w oddawaniu moczu
- częste oddawanie moczu
- ból podczas mikcji
- obecność krwi w moczu
- zaparcia

- ból brzucha
- zaburzenia seksualne (*Tomaszewski 2017*).

Powyższe objawy w istotny sposób obniżają jakość życia pacjentów, wpływając na przebieg codziennych aktywności. Wg doniesień naukowych chorzy zwracali uwagę na niepokój i frustrację pojawiającą się w związku z przebiegiem nowotworu. Wobec powyższego, u pacjentów nierzadko stwierdza się depresje i skłonności samobójcze. Objawy choroby doprowadzają do braku możliwości kontynuowania pracy zarobkowej, co wiąże się z problemami finansowymi, stresem i konfliktami rodzinnymi. Ponadto, wielu chorych wyróżnia zaburzenia seksualne jako najbardziej uciążliwe (*Tomaszewski 2017*).

Należy zwrócić uwagę, że termin nmCRPC odnosi się do stadium choroby, gdzie nowotwór nie odpowiada na terapie mające na celu redukcję poziomu testosteronu, ale nie stwierdza się jeszcze odległych przerzutów nowotworowych. Pomimo tego, szacuje się, że u około 84% chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację rozwiną się przerzuty odległe. Ponadto, u około 33% chorych dojdzie do tego w ciągu około 2 lat (*Dawson 2018*). Wg danych literaturowych stwierdza się, że śmiertelność w populacji pacjentów z nmCRPC wynosi około 16% (*Geynisman 2016*).

Wraz z pojawieniem się przerzutów odległych jakość życia pacjentów z CRPC ulega istotnemu pogorszeniu, a ponadto wzrasta śmiertelność. W badaniu EXTREQOL wykazano, że całkowita jakość życia pacjentów z mCRPC ulega istotnemu obniżeniu wraz z czasem trwania choroby. Odnotowano, że szczególnie dolegliwości bólowe przyczyniają się do istotnego obniżenia jakości życia u tych chorych (*Jenkins 2018*).

Biorąc pod uwagę powyższe aspekty wydaje się, że u pacjentów z nmCRPC należy wcześniej wdrażać skuteczne metody terapeutyczne, aby uniknąć lub przynajmniej opóźnić rozwój przerzutów odległych, które stanowią kluczowy czynnik odpowiedzialny za istotne pogorszenie jakości życia.

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Dzięki osiągnięciom medycyny większość raków gruczołu krokowego jest diagnozowanych na wczesnym etapie rozwoju, gdy może być zastosowana terapia hormonalna, której celem jest osiągnięcie jak najniższych wartości testosteronu, co równocześnie hamuje dalszy rozwój nowotworu u mężczyzn. W grupie pacjentów z rozpoznaniem hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego istnieje wiele możliwości terapeutycznych, które charakteryzują się wysoką skutecznością. Należy jednak zwrócić uwagę, że u 80% pacjentów prędzej czy później dojdzie do zmniejszenia odpowiedzi na terapię hormonalną.

Szacuje się, że u około 33% oporność na leczenie zostanie osiągnięta w ciągu 2 lat od postawienia diagnozy (Dawson 2018). Zaobserwowanie progresji choroby przy obecności kastracyjnych stężeń testosteronu uprawnia do rozpoznania raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Powyższy stan może wystąpić również u chorych, u których nie stwierdza się jeszcze przerzutów odległych, a progresja manifestuje się jedynie w postaci wzrostu stężenia PSA (wznowa biochemiczna) – nieprzerutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (nmCRPC). Szczególną grupę pacjentów stanowią chorzy, u których czas podwojenia stężenia PSA jest wyjątkowo krótki – ryzyko rozwoju przerzutów odległych określa się u tych pacjentów jako wysokie. Powyższe określenie (nmCRPC wysokiego ryzyka) nie stanowi rzeczywistego rozpoznania jednostki chorobowej, a jedynie zostało stworzone w celu określenia stanu pacjentów, u których nie stwierdzono jeszcze przerzutów odległych, ale istnieje wysokie ryzyko progresji do postaci przerzutowej nowotworu, która z kolei wiąże się z poważnymi konsekwencjami dla rokowania, zdrowia i życia pacjenta. Wydaje się, że identyfikacja pacjentów w tym stanie jest istotnym punktem szlaku diagnostyczno-terapeutycznego, w celu wczesnego wdrożenia skutecznego leczenia (Smith 2018, Saad 2018). Aktualnie, postępowaniem zalecanym przez większość towarzystw naukowych oraz objętym refundacją w warunkach polskich jest kontynuacja terapii ADT u tych chorych (MZ 30/04/2019). Jak wskazują doniesienia naukowe u większości pacjentów dochodzi jednak z czasem do rozwoju przerzutów odległych. Średni czas przeżycia wolny od przerzutów odległych podczas ADT wynosi średnio około 16 miesięcy. Rozwój przerzutów odległych u tych pacjentów wiąże się spadkiem jakości życia (Smith 2018). W populacji pacjentów mCRPC dostępne są możliwości terapeutyczne, prowadzące do wydłużenia czasu przeżycia pacjentów, jednak mimo efektywnych terapii szacuje się, że całkowity czas przeżycia pacjentów średnio wynosi około 13 miesięcy (Bodine 2017), a wskaźnik 5-letniego przeżycia nie przekracza 15% (Moreira 2017).

Należy zaznaczyć, że w warunkach polskich u pacjentów z rozpoznaniem opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego finansowaniem ze środków publicznych objęta jest jedynie kontynuacja stosowania ADT, dlatego niewątpliwie niezaspokojoną potrzebą jest objęcie finansowaniem innowacyjnych terapii, które opóźniłyby rozwój przerzutów odległych wraz ze wszystkimi konsekwencjami (Yu 2017). Należy jednak zwrócić uwagę, że wprowadzenie intensywnego leczenia w stadium choroby bez przerzutów odległych stanowi trudną decyzję terapeutyczną. Intensyfikacja leczenia u chorych bezobjawowych, bez przerzutów odległych wymaga skrupulatnej oceny potencjalnych, długotrwałych skutków zdarzeń niepożądanych oraz aspektu ekonomicznego takiego leczenia (Rathkopf 2018, Yu 2017, Kesch 2018, Mateo 2019).

Produkt leczniczy Erleada (apalutamid) stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Apalutamid stanowi selektywny inhibitor receptora androgenowego doprowadzając do zmniejszenia proliferacji komórek nowotworowych i apoptozy. Wg danych literaturowych apalutamid istotnie wydłuża czas przeżycia bez przerzutów oraz czas do progresji objawowej u pacjentów z rozpoznaniem nmCRPC. Zastosowanie powyższej technologii u pacjentów z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów odległych może istotnie wydłużyć czas przeżycia do rozwoju postaci przerzutowej, a tym samym wpłynąć na rokowanie i jakość życia tych chorych (*Saad 2018, ChPL Erleada 2019*).

2.10 Leczenie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Leczenie raka gruczołu krokowego jest uzależnione od zaawansowania choroby, wieku pacjenta oraz stanu ogólnego. W przypadku pacjentów z małym ryzykiem możliwa jest obserwacja. Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych z rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego, gdy spodziewana długość przeżycia wynosi ponad 10 lat (*Krzemieński 2018*).

W leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego stosuje się:

1. Leczenie radykalne:
 - a. **leczenie operacyjne** – prostatektomia radykalna (całkowite usunięcie gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych). O doszczętności zabiegu świadczy spadek stężenia PSA do poziomu nieoznaczalnego (<0,2 ng/ml) po około 3 tyg. od operacji (*Krzemieński 2018*);
 - b. **radioterapia** – teleradioterapia metodą konwencjonalną lub konformalną, brachyterapia (szczególnie u chorych z małym guzem o niskiej złośliwości) (*Krzemieński 2018*).
2. Leczenie zachowawcze:
 - a. **leczenie hormonalne** – celem terapii jest wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego, stosowane przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenie skuteczności. Zazwyczaj jednak hormonoterapia przeznaczona jest dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny. Najprostszą metodą obciążoną niskim odsetkiem powikłań jest **wycięcie jąder (kastracja chirurgiczna)**. Możliwa jest również **kastracja farmakologiczna**, którą przeprowadza się za pomocą **agonistów/analogów LHRH**

(goserelina, buserelina, leuprorelina, tryptorelina) lub **antagonistów LHRH (degareliks)**. Degareliks szczególnie często wykorzystywany jest u pacjentów, u których konieczne jest szybkie uzyskanie niskiego stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego w związku z wysokim ryzykiem powikłań klinicznych. W przypadku dynamicznie przebiegającej choroby u pacjentów z masywnymi przerzutami stosuje się również całkowitą blokadę androgenową kojarząc **analogi LHRH z antyandrogenami** (flutamid, bikalutamid, octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu). Hormonoterapię uogólnionego raka gruczołu krokowego można kojarzyć z chemioterapią **docetakselem** (*Krzemieński 2018, Stelmach 2013*);

- b. **chemioterapia** – u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację oraz dobrym stanem ogólnym (*Krzemieński 2018*);
- c. **octan abirateronu** – inhibitor biosyntezy androgenów, poprzez hamowanie CYP17 doprowadza do zahamowania syntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego; wskazany do stosowania w przypadku noworozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami odległymi w skojarzeniu z terapią ADT, przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację u mężczyzn bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie oraz w leczeniu mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (*ChPL Zytiga 2019*);
- d. **enzalutamid** – silny inhibitor przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy, wskazany do stosowania w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów odległych, przerzutowego CRPC u mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia ADT, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana oraz w leczeniu mCRPC, u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby (*ChPL Xtandi 2019*);
- e. **Ra-223** – preparat radiofarmaceutyczny, emitujący cząstki alfa, wskazany do stosowania w skojarzeniu z LHRH do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym CRPC z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powody

mCRPC lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC (*ChPL Xofigo 2018*);

- f. **apalutamid** – selektywny inhibitor receptora androgenowego wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów oraz dużym ryzykiem ich rozwoju (*ChPL Erleada 2019*).

Leczenie antyandrogenowe odnosi się do klasy preparatów, które współzawodniczą o receptory androgenowe z krążącymi obwodowo lub produkowanymi lokalnie androgenami. Leki antyandrogenowe dzieli się na steroidowe i niesteroidowe różniące się pod względem struktury chemicznej, działania farmakologicznego i profilu bezpieczeństwa. Antyandrogeny steroidowe doprowadzają do obniżenia poziomu testosteronu, a niesteroidowe mają tendencję do jego podwyższania i są bardziej wybiórcze dla receptorów androgenowych (AR, z ang. *androgen receptors*) (*Crawford 2018*).

W tabeli poniżej przedstawiono przedstawicieli poszczególnych klas leków antyandrogenowych.

Tabela 19. Podział preparatów antyandrogenowych wraz z przykładami leków stosowanych w terapii raka gruczołu krokowego (*Crawford 2018*).

Antyandrogeny steroidowe	Antyandrogeny niesteroidowe
	I generacja
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Flutamid</u> – selektywny, kompetytywny antagonist AR, wiąże się z receptorem dla androgenów i hamuje translokację jądrową • <u>Nilutamid</u> – selektywny, kompetytywny antagonist AR, powinowactwo do AR podobne jak w przypadku flutamidu
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Octan cyproteronu</u> – całkowity antagonist AR, wykazuje działanie podobne do progesteronu, aktywuje receptor dla progesteronu • <u>Octan medroksyprogesteronu</u> – agonista AR • <u>Octan megestrolu</u> – antagonist o wysokim powinowactwie/słaby częściowy agonista AR, wiąże się z podobną siłą do receptora dla progesteronu 	II generacja
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Bikalutamid</u> – selektywny, kompetytywny antagonist AR, czterokrotnie większe powinowactwo do AR w porównaniu do flutamidu i pięciokrotnie większe w porównaniu do nilutamidu
	III generacja
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Enzalutamid</u> – inhibitor translokacji AR do jądra komórkowego, rekrutacji ko-faktorów AR i wiązania AR z DNA, selektywny antagonist AR, pięciokrotnie do ośmiokrotnie wyższe powinowactwo do AR w porównaniu do bikalutamidu • <u>Apalutamid</u> – selektywny, kompetytywny inhibitor AR, pięciokrotnie do dziesięciokrotnie wyższe powinowactwo do AR w porównaniu do bikalutamidu • <u>Darolutamid</u> – selektywny antagonist AR, wyższe powinowactwo do AR w porównaniu do enzalutamidu i apalutamidu

Leczenie raka gruczołu krokowego finansowane w warunkach polskich

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 roku wśród leków finansowanych ze środków publicznych z katalogu C „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” znajdują się: *carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum, bicalutamidum* (MZ 30/04/2019).

W ramach katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” refundacją objęty jest *degarelixum, goserelinum, leuprorelinum* oraz *triptorelinum* (MZ 30/04/2019).

Obecnie w Polsce dostępny jest program lekowy B56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego”, w ramach którego refundacją objęte są preparaty:

- **octan abirateronu** (Zytiga) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed zastosowaniem chemioterapii, po spełnieniu poniższych kryteriów:
 - histologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego;
 - zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
 - stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby;
 - progresja choroby określona na podstawie:
 - trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml, lub
 - wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;
 - stopień złośliwości wg sumy Gleasona < 8 określony na podstawie badania histopatologicznego;
 - nieleczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości);
 - stan sprawności 0 według klasyfikacji WHO;
- **octan abirateronu** (Zytiga) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, po spełnieniu poniższych kryteriów:

- histologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego;
- stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby;
- progresja choroby określona na podstawie:
 - trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml, lub
 - wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;
- stan sprawności 0 według klasyfikacji WHO;
- **enzalutamid (Xtandi)** w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, po spełnieniu poniższych kryteriów:
 - rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego;
 - stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl, tj. wynoszące mniej niż 1,7 nmol/l);
 - stan sprawności 0-1 według ECOG;
 - progresja choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu, definiowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów:
 - wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych w co najmniej tygodniowych odstępach. Minimalny wzrost stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej > 2 ng/ml,
 - wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST,
 - wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości wg Prostate Cancer Working Group 2 (pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości).
- **dichlorek radu Ra-223 (Xofigo)** w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, po spełnieniu poniższych kryteriów:
 - histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego

- kastracyjne stężenie testosteronu (poniżej 50 ng/dl) w wyniku prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego (farmakologiczne leczenie kastracyjne powinno być kontynuowane), lub
- po wykonanej kastracji chirurgicznej
- progresja po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego (innych niż analogi LHRH) z powodu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w tym leczenie docetaksemem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223
- progresja nowotworu definiowana jako:
 - wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 2 ng/ml, lub
 - wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych
- potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości;
- bóle kostne wymagające:
 - stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego, lub
 - paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;
- brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;
- stan sprawności ogólnej 0-2 punktów wg ECOG;
- prawidłowe parametry oceniające funkcjonowanie narządów (szczegóły dotyczące programu lekowego przedstawione w rozdziale 10.8) (MZ 30/04/2019).

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odnaleziono informacje o toczącym się procesie dotyczącym oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego, w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (postępowanie dwukrotnie zawieszono). Jak wskazano w analizie weryfikacyjnej, wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Jevtana tzn. lek ten miałby być stosowany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pacjentów dorosłych z opor-

nym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaxel (AOTMiT 2018). 13 maja 2019 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania powyższej interwencji we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (AOTMiT 35/2019). Ponadto, Rada Przejrzystości wydała analogiczną opinię uznając za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Jevtana pod warunkiem włączenia kabazytaksalu do istniejącego programu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (AOTMiT 37/2019). Powyższy produkt leczniczy był również oceniany przez agencję AOTMiT we wskazaniu do leczenia raka prostaty z przerzutami do kości i węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD-10 C61) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (AOTMiT 2019). 25 marca 2019 roku Rada Przejrzystości wydała opinię, uznając za zasadne finansowanie ocenianej interwencji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w powyższym wskazaniu (RP 2019). Ponadto, wniosek o objęcie finansowaniem kabazytakselu we wnioskowanym wskazaniu uzyskał również pozytywną opinię Prezesa AOTMiT w marcu 2019 roku (AOTMiT 28/2019).

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej przeszukano portale internetowe towarzystw naukowych zajmujących się leczeniem raka gruczołu krokowego w Polsce i za granicą. W wyniku wyszukiwania odnaleziono zalecenia poniższych towarzystw naukowych:

- Polskie wytyczne praktyki klinicznej:
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* – 2013 r.
 - *Polskie Towarzystwo Urologiczne*
- Międzynarodowe i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej:
 - *National Comprehensive Cancer Network* – 2019 r.
 - *European Association of Urology* – 2019 r.
 - *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* – 2019 r.
 - *American Urological Association* – 2018 r.
 - *American Society of Clinical Oncology* – 2017 r.
 - *Österreichische Gesellschaft für Unfallchirurgie* – 2016 r.
 - *Health Service Executive* – 2015
 - *Canadian Urology Association | Canadian Urologic Oncology Group* – 2015 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 27.06.2019 r.

2.10.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Odnaleziono dwa polskie towarzystwa naukowe, które opublikowały wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego.

2.10.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)

Podczas wyszukiwania polskich wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono zalecenia opublikowane przez *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* w 2013 roku. Wg ekspertów PTOK leczenie radykalne (chirurgiczne) jest możliwe wyłącznie u chorych na raka gruczołu krokowego ograniczonego do gruczołu krokowego (cT1-2 N0 M0), u których spodziewany czas przeżycia wynosi ≥ 10 lat. W przypadku choroby zaawansowanej, gdy brak jest możliwości leczenia radykalnego, metodą z wyboru jest hormonoterapia (HTH), polegająca na eliminowaniu androgenów endogennych lub blokowaniu ich receptorów w komórkach nowotworu. Autorzy zwracają jednak uwagę, że podstawą takiego leczenia jest androgenozależność nowotworu, która wraz z czasem trwania terapii ulega zmniejszeniu – rak androgeniezależny, określane częściej mianem raka opornego na wytrzebiecie, kastrację (CRPC). W przypadku CRPC zaleca się stosowanie paliatywnej chemioterapii, leków hormonalnych nowej generacji (np. abirateron) i/lub RTH przerzutów. Wśród najczęściej stosowanych terapii hormonalnych wyróżnia się:

- ADT (terapia deprivacji androgenów) – której celem jest wyeliminowanie lub ograniczenie czynności hormonotwórczej jąder:
 - kastracja chirurgiczna;
 - kastracja farmakologiczna: agoniści/analogi LHRH (np. goserelina, leuprorelina, triptorelina), antagoniści LHRH (np. degarelik);
- HTH mająca na celu zahamowanie oddziaływania androgenów krążących we krwi na receptory znajdujące się w komórkach gruczołu krokowego: antyandrogeny niesteroidowe (bikalutamid, flutamid, nilutamid), antyandrogeny steroidowe (octan cyproteronu) (*Stelmach 2013*).

Wg autorów wytycznych hormonoterapia w przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego bezobjawowego nie przynosi korzyści, a racjonalnym wyborem jest HTH rozpoczęta z chwilą pojawienia się objawów raka gruczołu krokowego (*Stelmach 2013*).

Eksperti PTOK zaznaczają również, że w przypadku rozpoznania opornego na kastrację, przerzutowego raka gruczołu krokowego korzyść może przynieść zastosowanie nowych leków hormonalnych. Do niniejszej grupy zaliczono **abirateron**, stanowiący inhibitor CYP17, oraz **enzalutamid** – antyandrogen nowej

generacji blokujący receptor androgenowy oraz hamujący jego przemieszczenie do jądra komórkowego i interakcję z DNA. Abirateron stosuje się w dawce 1000 mg/d w połączeniu z typową dawką prednizonu. Autorzy zaznaczają, że w badaniach klinicznych u pacjentów z mCRPC leczonych uprzednio docetakselem zastosowanie abirateronu w porównaniu do placebo wydłużało czas przeżycia chorych, zmniejszało dolegliwości bólowe i opóźniało wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych. Podobnie, enzalutamid w porównaniu z placebo u chorych wcześniej leczonych docetakselem wydłużył czas przeżycia oraz wpłynął na poprawę jakości życia i opóźnienie pojawienia się niepożądanych zdarzeń kostnych (*Stelmach 2013*).

Ze względu na rozpowszechnienie oznaczania PSA u mężczyzn istotnie wzrosła rozpoznawalność raków gruczołu krokowego, które mogą nie mieć znaczenia klinicznego, a narażanie takich chorych na potencjalnie niepotrzebne terapie może przynieść więcej strat niż korzyści. U takich chorych można wdrożyć aktywną obserwację lub leczenie odroczone:

- aktywna obserwacja – chorzy z najniższym ryzykiem progresji (cT1-2a, PSA < 10 ng/ml, skala Gleasona < 7, maksymalnie dwie biopsje pozytywne z zajęciem < 50% preparatu)
- leczenie odroczone – chorzy w podeszłym wieku z licznymi chorobami współistniejącymi, cecha T1a i przewidywany czas przeżycia > 10 lat lub cecha T1a-2b i przewidywany czas przeżycia < 10 lat (*Stelmach 2013*).

W leczeniu raka gruczołu krokowego zastosowanie znajduje również radioterapia, która przede wszystkim jest podstawową metodą radykalnej terapii w leczeniu skojarzonym z chirurgią. Eksperci PTOK wyróżniają możliwość skojarzenia radioterapii z leczeniem hormonalnym w przypadku chorych z grupy pośredniego (T2b-T2c lub ≤ 7 w skali Gleasona lub PSA 10-20 ng/ml), dużego (T3a lub 8-10 w skali Gleasona lub PSA > 20 ng/ml lub obecność przynajmniej 2 czynników ryzyka z grupy pośredniej) i bardzo dużego (T3b-T4) ryzyka progresji choroby:

- chorzy z grupy pośredniego ryzyka progresji choroby: skojarzenie RTH z krótkotrwałą (4-6 miesięcy) hormonoterapią antyandrogenem stosowaną przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia napromienianiem;
- chorzy z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka progresji: hormonoterapia z użyciem analogów LHRH przez okres 2-3 lat (*Stelmach 2013*).

2.10.1.2 Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)

Na portalu *Polskiego Towarzystwa Urologicznego* odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania z chorymi z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego, które powstały w oparciu o zalecenia europejskiego towarzystwa urologicznego – *European Association of Urology* (EAU) z 2015 roku. Ze względu na to, że EAU wydało zaktualizowane rekomendacje w 2018 roku, w niniejszym podrozdziale nie przedstawiono wytycznych PTU (*PTU 2018*).

2.10.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez towarzystwa naukowego zagraniczne i międzynarodowe. Zaprezentowano zalecenia postępowania terapeutycznego ograniczając się jedynie do wnioskowanego wskazania - terapii nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

2.10.2.1 *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane przez towarzystwo *National Comprehensive Cancer Network* w 2019 roku dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego.

W przypadku chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację bez przerzutów zaleca się kontynuację **ADT** w celu utrzymania kastracyjnego poziomu testosteronu (< 50 ng/dl). Ponadto, w zależności od PSADT zaleca się obserwację (jeśli PSADT > 10 mies.) lub inną terapię drugorzędową (rekomendacja kategorii 2A) lub wdrożenie terapii **apalutamidem**, **enzalutamidem** (rekomendacja kategorii 1) lub inną terapię drugorzędową (jeśli PSADT ≤ 10 mies.) (rekomendacja kategorii 2A) (*NCCN 2019*).

Hormonoterapia drugorzędowa dotyczy schematów leczenia ADT przeznaczonych dla pacjentów, u których doszło do rozwoju oporności na wyjściową terapię ADT. U chorych z rozpoznaniem przerzutowego lub nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (**nmCRPC**, **mCRPC**) zaleca się:

- kontynuację terapii agonistami/antagonistami LHRH w celu utrzymania kastracyjnego poziomu testosteronu (< 50 ng/dl) oraz:

- o leki anty-androgenowe drugiej generacji: **apalutamid** (M0 + PSADT \leq 10 mies.), **enzalutamid** (M0 + PSADT \leq 10 mies. lub M1);
- o inhibitory metabolizmu androgenów: **abirateron + prednizon** (M1), **abirateron + metyloprednizolon** (M1);
- o inne drugorzędowe hormonoterapie: **ketokonazol**; **ketokonazol + hydrokortyzon**, leki anty-androgenowe pierwszej generacji (**nilutamid, flutamid lub bicalutamid**), **kortykosteroidy, dietylsilbestrol (DES) lub inne estrogeny** (wszystkie rekomendacja kategorii 2A) (NCCN 2019).

Eksperti NCCN zalecają stosowanie apalutamidu w dawce 240 mg/d w leczeniu M0 CRPC, szczególnie u pacjentów, u których PSADT \leq 10 miesięcy. U chorych z PSADT $>$ 10 mies. można rozważyć podejście obserwacyjne, ponieważ status choroby prawdopodobnie nie jest aktywny. Z kolei u chorych, u których doszło do podwojenia stężenia PSA w okresie krótszym niż 10 miesięcy istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że receptory androgenowe są aktywne i w tej populacji pacjentów rekomenduje się stosowania apalutamidu (NCCN 2019).

2.10.2.2 *European Association of Urology (EAU)*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2019 roku przez *European Association of Urology*, w których zawarto zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami, u których rozpoznano raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. W przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przerzutów rekomenduje się rozpoczęcie terapii **apalutamidem** lub **enzalutamidem**, w szczególności u chorych z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów (PSADT \leq 10 mies.) (rekomendacja: silna) (EAU 2019).

2.10.2.3 *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez niemieckie towarzystwo *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* opublikowane w 2019 roku, dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w różnych stadiach zaawansowania.

Odnaleziono zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację oraz progresją choroby i obniżoną sprawnością (ECOG \geq 2). W tej populacji chorych autorzy

wytycznych zalecają dodanie do terapii I linii terapii: **abirateronem** (w skojarzeniu w prednizonem/prednizolonem), **enzalutamidem**, **Ra-223**, **chemioterapią** lub **steroidami** (deksometazonem, prednizolonem, prednizonem) (EG: 0, LoE: 4). W przypadku chorych w dobrym stanie ogólnym, po terapii docetakselem oraz ADT, wśród technologii zalecanych do stosowania przez niemieckie towarzystwo AWMF wyróżnia się: **abirateron** (w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem), **kabazytaksel**, **enzalutamid** lub **Ra-223** (EG: A, LoE: 1+) (AWMF 2019).

2.10.2.4 American Urological Association (AUA)

Eksperti **American Urological Association** zalecają stosowanie **apalutamidu** lub **enzalutamidu** w leczeniu skojarzonym z przewlekłą terapią deprywacji androgenowej u pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego opornego na kastrację bez obecnych przerzutów (**nmCRPC**) oraz wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów (poziom dowodów A). U chorych tych można zastosować również kontynuację ADT wraz z obserwacją (poziom dowodów C). Autorzy wytycznych podkreślają możliwość stosowania drugorzędowych terapii ADT (np. **abirateron z prednizonem**) u wybranych chorych na nmCRPC i wysokim ryzykiem przerzutów, jeśli chory odmawia innego leczenia lub jest ono przeciwwskazane (poziom dowodów C). W powyższym stadium choroby (nmCRPC) zastosowanie chemioterapii systemowej lub immunoterapii może być rozważane jedynie w kontekście badań klinicznych (poziom dowodów C) (AUA 2018, AUA 2018a).

2.10.2.5 American Society of Clinical Oncology (ASCO)

W wyniku wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej na portalu amerykańskiego towarzystwa **American Society of Clinical Oncology** odnaleziono zalecenia dotyczące terapii systemowej w leczeniu mężczyzn z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

W przypadku chorych na CRPC bez stwierdzonych przerzutów (**nmCRPC**), nieleczonych wcześniej chemioterapią nie zaleca się stosowania hormonoterapii, jeśli ryzyko rozwoju przerzutów zostało oszacowane jako niskie (na podstawie niskiego stężenia PSA oraz wolnego PSADT). Przeciwnie, w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów rekomenduje się rozważenie hormonoterapii (szczególnie w ramach badań klinicznych, jeśli to możliwe) (ASCO 2017).

2.10.2.1 *Österreichische Gesellschaft für Unfallchirurgie (OGU)*

Odnaleziono austriackie wytyczne praktyki klinicznej dotyczące celowanej hormonoterapii w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Eksperti zalecają kontynuację leczenia **ADT** w ramach terapii pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, bez przerzutów (**nmCRPC**) (*OGU 2016*).

2.10.2.2 *Health Service Executive (HSE)*

Na portalu *Health Service Executive* odnaleziono dokument opublikowany w 2015 roku stanowiący wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania z chorymi z rakiem gruczołu krokowego, stworzone przez irlandzkie towarzystwo *National Cancer Control Programme (NCCP)*. Zgodnie z opinią ekspertów, zaleca się, aby u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (CRPC) wdrożyć leczenie hormonalne II linii (stopień rekomendacji A). Eksperti podkreślają słuszność wdrożenia leczenia **abirateronem** (w skojarzeniu z prednizonem) lub **enzalutamidem** u chorych z CRPC, u których nie ma klinicznych wskazań do zastosowania chemioterapii (stopień rekomendacji A). Progresa CRPC podczas leczenia chemioterapią zawierającą docetaksel jest wskazaniem do wdrożenia leczenia **abirateronem** (w skojarzeniu z prednizonem) lub **enzalutamidem** (stopień rekomendacji A) (*HSE 2015*).

2.10.2.3 *Canadian Urology Association oraz Canadian Urologic Oncology Group (CUA-CUOG)*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez kanadyjskie towarzystwo naukowego *Canadian Urology Association* oraz *Canadian Urologic Oncology Group*. Eksperti zalecają kontynuację **ADT** w ramach leczenia pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (jakość dowodów naukowych 3, kategoria rekomendacji C). W momencie tworzenia wytycznych nie wyróżniano standardu postępowania z chorymi z rozpoznaniem CRPC bez przerzutów (**nmCRPC**) (jakość dowodów naukowych 3, kategoria rekomendacji C) (*CUA-CUOG 2015*).

2.10.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Podsumowując, w przypadku leczenia pacjentów z **nmCRPC** wielu ekspertów towarzystw naukowych rekomenduje przede wszystkim kontynuację leczenia **ADT**.

Wśród nowszych wytycznych praktyki klinicznej można zauważyć, że w decyzji terapeutycznej zostaje uwzględniony parametr PSADT, od którego uzależnia się dalsze postępowanie z chorym. PSADT stanowi czynnik rokowniczy, im krótszy czas do podwojenia stężenia PSA, tym większe ryzyko rozwoju przerzutów u pacjentów z rozpoznaniem nmCRPC. Za punkt odcięcia PSADT, przy którym wdraża się farmakoterapię uznano 10 miesięcy (wg zaleceń NCCN i EAU). W przypadku PSADT \leq 10 mies. eksperci NCCN i EAU rekomendują włączenie leczenia **apalutamidem**, enzalutamidem lub innymi terapiami. Ponadto, analogicznie autorzy rekomendacji *American Urological Association* zalecają zastosowanie **apalutamidu** lub enzalutamidu w leczeniu skojarzonym z ADT we wskazaniu do terapii nmCRPC u chorych z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów. Należy zauważyć, że produkt leczniczy Erleada został dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych 14 lutego 2018 r. (*FDA 2018a*), a na terenie Unii Europejskiej 14 stycznia 2019 r. (*EMA 2019*), a więc nie mógł on zostać uwzględniony w starszych opracowaniach.

W tabeli poniżej podsumowano odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Tabela 20. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja (źródło)	Rok	Rekomendacje
rekomendacje krajowe		
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>Stelmach 2013</i>)	2013	nie zdefiniowano szczegółowych kryteriów leczenia nmCRPC w leczeniu CRPC rekomenduje się ADT lub HTH (np. abirateron)
Polskie Towarzystwo Urologiczne (<i>PTU 2018</i>)	2015	zalecenia bazują na rekomendacjach EAU
rekomendacje zagraniczne		
European Association of Urology (<i>EAU 2019</i>)	2019	eksperci zalecają stosowanie apalutamidu lub enzalutamidu w leczeniu chorych z rozpoznaniem MO CRPC i PSADT \leq 10 mies.
National Comprehensive Cancer Network (<i>NCCN 2019</i>)	2019	kontynuacja ADT w celu utrzymania kastracyjnego poziomu testosteronu (<50 ng/dl) postępowanie w zależności od PSADT: <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 10 mies. – obserwacja ▪ \leq 10 mies. – apalutamid, enzalutamid lub inne terapie drugiego wyboru
<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF 2018)</i>	2019	CRPC, progresja choroby, ECOG \geq 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ abirateron, enzalutamid, Ra-223, chemioterapia, steroidy (deksometazonem, prednizonem, prednizonem) CRPC, po leczeniu docetakselem lub ADT: <ul style="list-style-type: none"> ▪ abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, Ra-223
American Urological Association (<i>AUA 2018</i>)	2018	eksperci zalecają zastosowanie apalutamidu lub enzalutamidu w leczeniu skojarzonym z ADT we wskazaniu do terapii nmCRPC u chorych z wysokim ryzykiem rozwoju przerzu-

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Organizacja (źródło)	Rok	Rekomendacje
		tów. Możliwe również zastosowanie terapii drugiego wyboru: abirateron z prednizonem, jeśli chory odmawia wyżej wymienionego leczenia
American Society of Clinical Oncology (ASCO 2017)	2017	nie zaleca się stosowania hormonoterapii, jeśli ryzyko rozwoju przerzutów oszacowano jako niskie. Jeśli ryzyko rozwoju przerzutów jest wysokie to należy rozważyć hormonoterapię w ramach badań klinicznych.
Österreichische Gesellschaft für Unfallchirurgie (OGU 2016)	2016	kontynuacja ADT.
Health Service Executive (HSE 2015)	2015	CRPC: zaleca się stosowanie: abirateronu lub enzalutamidu
Canadian Urology Association I Canadian Urologic Oncology Group (CUA-CUOG 2015)	2015	kontynuacja leczenia ADT. W momencie tworzenia wytycznych nie opracowano standardu postępowania z chorymi nmCRPC. Eksperci zalecają przerwanie terapii antyandrogenowej i podjęcie próby leczenia HTH.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Erleada (apalutamid) jest wskazana do stosowania u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, z ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (ChPL Erleada 2019).



Uszczegółowienia te są zgodne z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego SPARTAN, oceniającym skuteczność apalutamidu w leczeniu dorosłych mężczyzn w stanie sprawności 0-1, u których histologicznie lub cytologicznie potwierdzono rozpoznanie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację bez przerzutów (nmCRPC), z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów. W publikacji zdefiniowano wysokie ryzyko rozwoju przerzutów na podstawie parametru PSADT (czas do podwojenia stężenia PSA), który wynosił ≤ 10 mies. Termin CRPC definiowano na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z ostatnią wartością stężenia PSA

wynoszącą ≥ 2 ng/ml, pomimo ciągłej farmakologicznej kastracji analogami lub antagonistami hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH α) lub po kastracji chirurgicznej i utrzymywaniu kastracyjnego stężenia testosteronu poniżej 50 ng/dl ($< 1,72$ nmol/l) (Smith 2018, Clinicaltrials SPARTAN 2018).

Szczegółowe rekomendacje dotyczące postępowania z pacjentami z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację odnaleziono na portalach towarzystw *American Urological Association* oraz *National Comprehensive Cancer Network*. Eksperti AUA zalecają stosowanie apalutamidu w leczeniu skojarzonym z ADT u pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów. Podobnie, autorzy wytycznych NCCN rekomendują zastosowanie apalutamidu w leczeniu chorych z nmCRPC i PSADT ≤ 10 mies. (szczegółowe informacje w rozdziale 2.10).

Wobec powyższego, uwzględniając zarejestrowane wskazanie zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, kryteria włączenia do badania rejestracyjnego (SPARTAN) oraz rekomendacje towarzystw naukowych, populację docelową dla ocenianej interwencji (Erleada) stanowią **dorośli mężczyźni z rozpoznaniem nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (nmCRPC) z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów, zgodnie z precyzyjnymi kryteriami określonymi w zapisach programu lekowego.**

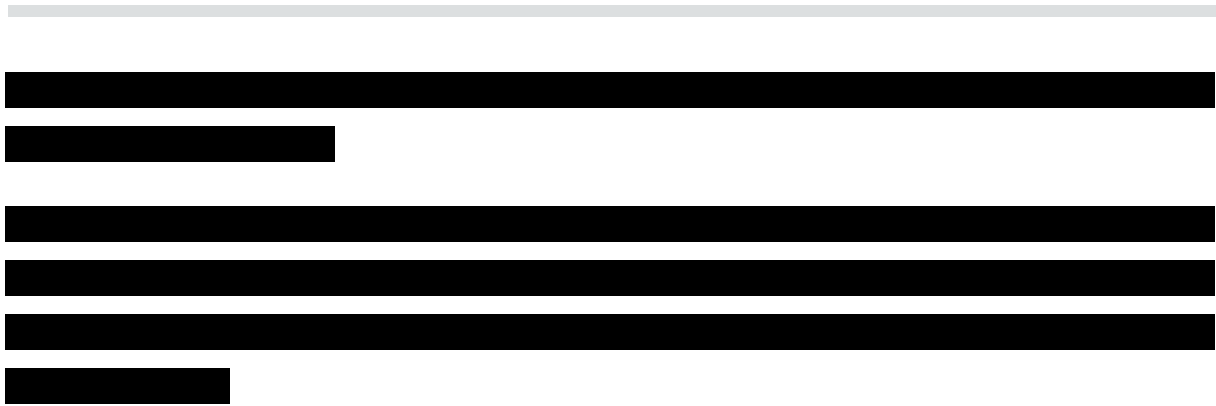
4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



5 Opis ocenianej interwencji – Erleada (apalutamid)

15 listopada 2018 roku komitet CHMP (z ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał pozytywną opinię, rekomendując dopuszczenie do obrotu produkt leczniczy Erleada (apalutamid) we wskazaniu do leczenia chorych na nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (nmCRPC, z ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*). Erleada jest dostępna w postaci tabletek 60 mg. Substancją aktywną ocenianego produktu jest apalutamid będący selektywnym inhibitorem receptora androgenowego, który bezpośrednio łączy się z domeną receptora androgenowego (EMA 2018). Produkt leczniczy Erleada został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 14 stycznia 2019 r. (EMA 2019).

Agencja FDA (z ang. *Food and Drug Administration*) wydała 14 lutego 2018 r. pozytywną decyzję w sprawie dopuszczenia produktu leczniczego Erleada (apalutamid) do obrotu we wskazaniu do leczenia pacjentów chorych na nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (nmCRPC). Produkt leczniczy został zarejestrowany w dawce 240 mg/d (4 x 60 mg) do podawania doustnego (FDA 2018a).

Na terenie Australii w 2018 roku dopuszczono do obrotu produkt leczniczy Erlyand, którego substancję właściwą stanowił apalutamid. Lek został zarejestrowany do stosowania we wskazaniu do leczenia nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (Erlyand 2018).

5.1 Opis ocenianej interwencji – Erleada (apalutamid)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Erleada (apalutamid) z dnia 19.03.2019 r. (ChPL Erleada 2019).

Tabela 21. Opis ocenianej interwencji - Erleada (apalutamid) (ChPL Erleada 2019).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B 2340 Beerse Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1342/001 EU/1/18/1342/002 EU/1/18/1342/003
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	-
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	19.03.2019 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	terapia hormonalna
	Kod ATC	L02BB05
	Dostępne preparaty	Erleada 60 mg tabletki powlekane
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Apalutamid jest podawanym doustnie, selektywnym inhibitorem receptora androgenowego (AR), który wiąże się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR. Apalutamid zapobiega translokacji kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego, hamuje wiązanie DNA, hamuje transkrypcję zależną od AR i nie wykazuje aktywności agonistycznej receptora androgenowego. Leczenie apalutamidem zmniejsza proliferację komórek nowotworowych i nasila apoptozę, prowadząc do silnej aktywności przeciwnowotworowej. Główny metabolit, N-demetyloapalutamid, wykazywał w warunkach in vitro jedną trzecią aktywności apalutamidu.</p> <p><u>Elektrofizjologia serca</u></p> <p>Wpływ apalutamidu w dawce 240 mg raz na dobę na odstęp QTc oceniano w otwartym, niekontrolowanym, wielośrodkowym, jednoramiennym badaniu poświęconym QT u 45 pacjentów z CRPC. W stanie stacjonarnym maksymalna średnia zmiana QTcF w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 12,4 ms (2-stronny 90% górny przedział ufności: 16,0 ms). Analiza ekspozycja-QT sugeruje zależne od stężenia zwiększenie QTcF dla apalutamidu i jego czynnego metabolitu.</p>

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Właściwości farmakokinetyczne

Po wielokrotnym podawaniu w schemacie raz na dobę, ekspozycja apalutamidu (C_{max} i powierzchnia pod krzywą stężenia [AUC]) wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 30 do 480 mg. Po podawaniu 240 mg raz na dobę, stan stacjonarny apalutamidu uzyskano po 4 tygodniach, a średni wskaźnik kumulacji był około 5-krotny większy w stosunku do pojedynczej dawki. W stanie stacjonarnym średnie (CV%) wartości C_{max} i AUC dla apalutamidu wynosiły odpowiednio 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28%) i 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (32%). Dzielne fluktuacje stężenia apalutamidu w osoczu były małe, a średni stosunek wartości szczytowej do minimalnej wynosił 1,63. Zaobserwowano zwiększenie klirensu pozornego (CL / F) przy wielokrotnym podawaniu, prawdopodobnie z powodu indukcji własnego metabolizmu apalutamidu. W stanie stacjonarnym średnie (CV%) wartości C_{max} i AUC dla głównego czynnego metabolitu, N-demetyloapalutamidu, wynosiły odpowiednio 5,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (18%) i 124 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (19%). N-demetyloapalutamid charakteryzuje się płaskim profilem czasowym stężenia w stanie stacjonarnym ze średnim stosunkiem wartości szczytowej do minimalnej wynoszącej 1,27. Średni (CV%) stosunek AUC metabolitu / macierzystego leku dla N-demetyloapalutamidu po podaniu wielokrotnych dawek wynosił około 1,3 (21%). Na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej, względnej siły działania i właściwości farmakokinetycznych, N-demetyloapalutamid prawdopodobnie przyczynia się do klinicznej aktywności apalutamidu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mediana czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) wynosiła 2 godziny (zakres: od 1 do 5 godzin). Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 100%, co wskazuje, że apalutamid jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Podawanie apalutamidu zdrowym ochotnikom na czczo i z posiłkiem wysokotłuszczowym nie spowodowało klinicznie istotnych zmian C_{max} i AUC. Mediana czasu do osiągnięcia t_{max} była opóźniona o około 2 godziny po posiłku. Apalutamid nie ulega dysocjacji jonowej w odpowiednich warunkach fizjologicznego pH, dlatego też nie oczekuje się, że środki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego (np. inhibitor pompy protonowej, antagonist receptoru H₂, środek zobojętniający) będą miały wpływ na rozpuszczalność i biodostępność apalutamidu. W warunkach *in vitro* apalutamid i jego N-demetylowy metabolit są substratami dla P-gp. Ponieważ apalutamid jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, P-gp nie ogranicza wchłaniania apalutamidu i dlatego nie oczekuje się, że hamowanie lub indukcja P-gp wpłynie na biodostępność apalutamidu.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym apalutamidu wynosi około 276 l. Objętość dystrybucji apalutamidu jest większa niż objętość całkowitej wody w organizmie, co wskazuje na intensywną dystrybucję pozanaczyniową. Apalutamid i N-demetyloapalutamid wiążą się odpowiednio w 96% i 95% z białkami osocza i wiążą się głównie z albuminą surowicy bez zależności od stężenia.

Metabolizm

Po pojedynczym doustnym podaniu 240 mg apalutamidu znakowanego ¹⁴C, apalutamid, czynny metabolit, N-demetyloapalutamid i nieaktywny metabolit kwas karboksylowy stanowiły większość radioaktywności ¹⁴C w osoczu, co stanowi odpowiednio 45%, 44% i 3% całkowitej AUC ¹⁴C. Metabolizm jest główną drogą eliminacji apalutamidu. Jest metabolizowany głównie przez CYP2C8 i CYP3A4 z wytworzeniem N-demetyloapalutamidu. Apalutamid i N-demetyloapalutamid są dalej metabolizowane do nieaktywnego metabolitu kwasu karboksylowego przez karboksyloesterazę. Udział CYP2C8 i CYP3A4 w metabolizmie apalutamidu szacuje się na 58% i 13% po podaniu pojedynczej dawki, ale oczekuje się, że poziom wpływu ulegnie zmianie w stanie stacjonarnym z powodu indukcji CYP3A4 przez apalutamid po powtórnej dawce.

Eliminacja

Apalutamid, głównie w postaci metabolitów, wydalany jest przede wszystkim z moczem. Po pojedynczym podaniu doustnym znakowanego

radioaktywnie apalutamidu 89% radioaktywności wykryto po 70 dniach od podania dawki: 65% wykryto w moczu (1,2% dawki jako niezmienny apalutamid i 2,7% jako N-demetyloapalutamid) i 24% wykryto w kale (1,5% dawki jako niezmienny apalutamid i 2% jako N-demetyloapalutamid). Klirens (CL/F) apalutamidu wynosi 1,3 l/h po pojedynczym podaniu i wzrasta do 2,0 l/h w stanie stacjonarnym po dawkowaniu raz na dobę. Średni okres półtrwania apalutamidu u pacjentów wynosi około 3 dni w stanie stacjonarnym. Badania *in vitro* wskazują, że apalutamid i jego N-demetylowy metabolit nie są substratami dla BCRP, OATP1B1, lub OATP1B3.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek, zaburzeń czynności wątroby, wieku, rasy i innych czynników zewnętrznych na farmakokinetykę apalutamidu zestawiono poniżej.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono dedykowanego badania apalutamidu dotyczącego zaburzeń czynności nerek. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki z wykorzystaniem danych z badań klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (CRPC) oraz u zdrowych osób, nie stwierdzono istotnej różnicy w ekspozycji ogólnoustrojowej u osób z uprzednio istniejącymi łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] od 30 do 89 ml/min /1,73 m² p.c., N = 585) w porównaniu z osobami z wyjściową prawidłową czynnością nerek (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m² p.c., N = 372). Nie ustalono potencjalnego wpływu ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (eGFR \leq 29 ml/min/1,73 m² p.c.) z powodu niewystarczających danych.

Zaburzenia czynności wątroby

Dedykowane badanie zaburzeń czynności wątroby porównało układową ekspozycję apalutamidu i Ndemetyloapalutamidu u osób z wyjściowym łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 8, klasa A wg skali Child-Pugh, średni wynik = 5,3) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 8 klasa B wg skali Child-Pugh, średni wynik = 7,6) w porównaniu grupą kontrolną zdrowych osób z prawidłową czynnością wątroby (N = 8). Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 240 mg apalutamidu stosunek średniej geometrycznej (GMR) AUC i C_{max} dla apalutamidu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił odpowiednio 95% i 102%, a wartości GMR dla AUC i C_{max} apalutamidu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wyniosły odpowiednio 113% i 104% w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej. Dane kliniczne i farmakokinetyczne nie są dostępne dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Pochodzenie etniczne i rasa

W oparciu o analizę populacyjną farmakokinetyki, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce apalutamidu pomiędzy osobami pochodzenia etnicznego lub rasy: białej (kaukaskiej, hiszpańskiej lub latynoskiej; n = 761), czarnej (pochodzenia afrykańskiego lub afroamerykańskiego); n = 71), azjatyckiej (nie japońskiej; N = 58) i japońskiej (N = 58).

Wiek

Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych wynika, że wiek (w zakresie: od 18 do 94 lat) nie ma istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę apalutamidu.

Wskazanie

Produkt leczniczy Erleada jest wskazany u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (NM-CRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

	<p>Leczenie apalutamidem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka to 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) doustnie w jednorazowej dawce dobowej.</p> <p>U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH).</p> <p>W razie pominięcia przyjęcia dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak to możliwe tego samego dnia i powrócić do zwykłego schematu następnego dnia. Nie należy przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3. lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać czasowo stosowanie produktu, lecz nie odstawiać trwale terapii aż do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 1 lub wyjściowego stopnia, następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub jeżeli jest to uzasadnione w zmniejszonej dawce (180 mg lub 120 mg).</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p><u>Szczególne grupy pacjentów.</u></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdyż nie badano apalutamidu w tej populacji. Jeśli rozpoczęto leczenie, należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i zmniejszyć dawkę.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z wyjściowo lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A lub B wg skali Child-Pugh). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Erleada u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdyż dane w tej populacji nie są dostępne a apalutamid jest wydalany głównie przez wątrobę.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Brak odpowiedniego zastosowania apalutamidu u dzieci i młodzieży we wskazaniu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów.</p>
<p>Przeciwwskazania</p> <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podanie doustne. Tabletki należy połknąć w całości z pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę</p> <p><u>Napady drgawkowe</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Erleada u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub innymi czynnikami predys-</p>

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

ponującymi w tym między innymi pierwotny uraz mózgu, niedawno (w ciągu roku) przebyty udar, pierwotne nowotwory mózgu lub przerzuty do mózgu. W razie wystąpienia drgawek u pacjenta podczas leczenia produktem leczniczym Erleada należy trwale odstawić leczenie. Ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może zwiększać się u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy. Drgawki wystąpiły u 0,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Erleada w badaniach klinicznych. Z badań tych wykluczono pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub z czynnikami predysponującymi do drgawek. Brak danych klinicznych dotyczących wznowienia podawania produktu leczniczego Erleada u pacjentów, u których wystąpiły napady drgawkowe.

Upadki i złamania

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Erleada występowały upadki i złamania. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Erleada należy ocenić u pacjentów ryzyko złamań i upadków a także kontynuować obserwację i postępować ze złamaniami zgodnie z ustalonymi wytycznymi leczenia i rozważyć zastosowanie środków wzmacniających kości.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Apalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych. Wprowadzając leczenie apalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. Na ogół należy unikać stosowania apalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub transporterów, 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 lekami przeciwzakrzepowymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Erleada jest stosowany jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi metabolizowanymi przy udziale CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. *International Normalized Ratio*, INR).

Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych wyłączono pacjentów z istotną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową w ostatnich 6 miesiącach w tym: ciężką lub niestabilną dusznicą, zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, tętnicznymi lub żylnymi zdarzeniami zakrzepowozatorowymi (np. zatorowością płucną, incydentem mózgowo-naczyniowym w tym przemijającym napadem niedokrwiennym) lub istotnymi klinicznie arytmiami komorowymi. Dlatego nie ustalono bezpieczeństwa stosowania apalutamidu u tych pacjentów. Przepisując produkt leczniczy Erleada, należy obserwować pacjentów z istotną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową pod kątem czynników ryzyka takich jak: hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, lub innych chorób sercowometabolicznych. Po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Erleada należy w razie potrzeby leczyć te stany zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi leczenia.

Leczenie deprywacją androgenową może wydłużać odstęp QT

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

Leczenie apalutamidem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

5.1.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Erleada nie jest refundowany w warunkach polskich (MZ 30/04/2019).

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Erleada (apalutamid) nie był do tej pory oceniany przed Agencją Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Erleada w leczeniu nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania apalutamidu odnaleziono na stronie CADTH, PBAC, HAS, IQWiG, NCPE oraz NICE. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Erleada (apalutamid).

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Kanada	<i>Canadian Agency for</i>	2018	pozytywna	Rekomenduje się refundację produktu leczniczego Erleada

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
	<i>Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)			(apalutamid) w terapii skojarzonej z ADT we wskazaniu do leczenia pacjentów z CRPC bez przerzutów (nmCRPC) , u których stwierdzono wysokie ryzyko przerzutów, pod warunkiem modyfikacji efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu (CADTH 2018).
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	2018	bd.	<u>w trakcie oceny:</u> we wskazaniu do leczenia: <i>non-metastatic, hormone-relapsed prostate cancer</i> aktualnie postępowanie zawieszono (27.06.2019)
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC)	–	–	–
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	2018	negatywna	Nie rekomenduje się stosowania apalutamidu we wskazaniu CRPC bez przerzutów (nmCRPC).
		2019	–	Ponowna ocena we wskazaniu CRPC bez przerzutów (nmCRPC).
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG)	2019	–	Ze względu na brak wniosku o refundację złożonego przez podmiot odpowiedzialny, produkt leczniczy Erleada (apalutamid) nie może zostać objęty finansowaniem w ramach NHS we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów (AWMSG 2019).
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	2019	–	Podjęto decyzję o przeprowadzeniu analiz ekonomicznych z uwagi na wysokie koszty prowadzenia terapii (HAS 2019)
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	–	–	–
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)	2019	pozytywna	U pacjentów z rozpoznaniem nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów zastosowanie apalutamidu jest korzystniejsze w porównaniu do standardowej terapii ADT (IQWiG 2019).
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE 2019)	2019	–	Zalecono przeprowadzenie całkowitej oceny HTA w celu oszacowania skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej produktu leczniczego Erleada (apalutamid) we wskazaniu leczenia nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów (NCPE 2019)

Na portalu komisji *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* odnaleziono dokument opublikowany w 2018 roku, stanowiący rekomendacje refundacyjne produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w terapii skojarzonej z ADT we wskazaniu do leczenia pacjentów z CRPC bez wykrywalnych przerzutów w badaniu TK, MRI, scyntygrafii kości, u których stwierdzono wysokie ryzyko rozwoju przerzutów. Ekspertsi uważają za zasadne refundowanie ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem modyfikacji efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Wysokie ryzyko

rozwoju przerzutów zostało zdefiniowane jako podwojenie stężenia PSA (PSADT, z ang. *prostate-specific antigen doubling time*) w ciągu ≤ 10 mies. podczas ciągłej terapii ADT. Powyższą rekomendację uzasadnia się wynikami badań klinicznych, które sugerują, że efektywność kliniczna ocenianej interwencji (apalutamid + ADT) w porównaniu do monoterapii ADT jest wyższa. Odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie punktu końcowego MFS (przeżycie bez przerzutów, z ang. *metastasis-free survival*), czasu do progresji objawów choroby, profilu bezpieczeństwa oraz brak pogorszenia jakości życia w grupie otrzymującej apalutamid i ADT w porównaniu do monoterapii ADT (CADTH 2018).

Odnaleziono rekomendację HTA *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* opublikowaną w 2018 roku, dotyczącą leczenia pacjentów z rozpoznaniem nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Eksperti PBAC nie rekomendują uwzględnienia apalutamidu na liście leków refundowanych ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem nmCRPC. Decyzja została wydana w oparciu o dowody kliniczne wskazujące na znaczne korzyści ze stosowania apalutamidu w zakresie opóźniania rozwoju przerzutów, jednak wnioski dotyczące przeżycia były niejasne ze względu na niedojrzałość danych. Eksperti PBAC zwrócili jednak uwagę na potencjalny, korzystny wpływ apalutamidu na jakość życia pacjentów związany z opóźnieniem pojawienia się przerzutów i objawowej progresji choroby. Należy zwrócić uwagę, że niniejsza rekomendacja dotyczyły produktu leczniczego Eryland (PBAC 2018). W chwili obecnej postępowanie we wnioskowanym wskazaniu zostało wznowione (PBAC 2019).

Na portalu niemieckiej agencji HTA *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* w 2019 roku opublikowano dokument stanowiący ocenę skuteczności apalutamidu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Wg ekspertów zastosowanie apalutamidu wiąże się z dodatkowymi korzyściami w porównaniu do standardowej terapii ADT w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów. Swoją decyzję oparto na wynikach badań klinicznych wskazujących na istotną skuteczność ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (IQWiG 2019).

Data ostatniego wyszukiwania: 27.06.2019 r.

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Leczenie nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego rozpoczyna się od terapii deprywacji androgenowej (ADT) jak np. obustronna orchidektomia lub leczenie agonistami/antagonistami GnRH. Celem powyższej terapii jest wyeliminowanie lub zredukowanie produkcji testosteronu przez jądra. Wśród terapii farmakologicznych zaliczanych do agonistów/analogów LHRH wyróżnia się goserelinę, leuprorelinę i triptorelinę. Antagonistą LHRH stosowanym w niniejszym wskazaniu jest degareliks, który znajduje szczególne zastosowanie wśród pacjentów z zaawansowanym nowotworem, u których wymagane jest gwałtowne obniżenie stężenia testosteronu do kastracyjnego poziomu ze względu na znaczne ryzyko istotnych klinicznie powikłań w postaci nasilonych bólów kostnych lub zastoju moczu w górnych drogach moczowych (Stelmach 2013). Pomimo tego, że powyższe leczenie jest wysoce skuteczne, u prawie wszystkich chorych wraz z upływem czasu rozwija się oporność na kastrację (Smith 2018). Szczegółowy mechanizm przejścia raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego w postać oporną na kastrację nie jest do końca poznany. Wiadomo, że pomimo kastracyjnego poziomu androgenów, receptor dla androgenów pozostaje aktywny i doprowadza do progresji raka. Poznanie tego mechanizmu umożliwiło opracowanie nowych leków doprowadzających do zmniejszenia produkcji androgenów lub zablokowania funkcji ich receptorów. Jednak pomimo wysokiej skuteczności takich terapii, istnieje wiele innych szlaków biologicznych doprowadzających do rozwoju CRPC (AUA 2018).

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację definiowany jest przez większość ekspertów jako pojawienie się progresji biochemicznej i/lub radiologicznej/klinicznej pomimo utrzymywania się kastracyjnego stężenia testosteronu (< 50 ng/dl lub $< 1,7$ nmol/l). Progresja biochemiczna jako wyraz pojawiającej się oporności na kastrację oznacza wzrastające stężenie PSA w kolejnych pomiarach, przy ostatnim pomiarze wynoszącym > 2 ng/ml. Wystąpienie cech progresji radiologicznej oznacza pojawienie się dwóch lub więcej nowych zmian w scyntygrafii kośćca lub w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami

RECIST (EAU 2019). Wystąpienie progresji w badaniach obrazowych oznacza obecność choroby przerzutowej, wiążącej się z definitywnym pogorszeniem rokowania. W przypadku chorych bez przerzutów odległych, przy cechach pojawiającej się oporności na kastrację (wyrażonej wzrastającym stężeniem PSA), szybko narastające PSA – podwojenie stężenia w okresie 10 miesięcy lub krótszym, stanowi o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów.

Zgodnie z zaleceniami większości autorów towarzystw naukowych na świecie w leczeniu chorych na nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację przerzutów zaleca się przewlekłe stosowanie ADT (HSE 2015, AUA 2018, NCCN 2019, AWMF 2018). W przypadku cech wskazujących na wysokie ryzyko rozwoju przerzutów wytyczne wskazują na możliwość zastosowania apalutamidu lub enzalutamidu, jako terapii dodanych do ADT.

Apalutamid jest pierwszym produktem leczniczym, który w lutym 2018 roku został zarejestrowany do stosowania w powyższym wskazaniu przez agencję FDA. Podobnie, w lipcu 2018 roku FDA wydało pozytywną decyzję w sprawie dopuszczenia do obrotu produktu enzalutamid do stosowania w nowym wskazaniu: leczenie chorych z nmCRPC (AUA 2018).

Celem wyboru potencjalnych komparatorów dla ocenianej interwencji, rozważając niniejsze wskazanie, uwzględniono rekomendacje towarzystw naukowych oraz wskazania rejestracyjne i refundacyjne w Polsce oraz komparatory w badaniu SPARTAN. W badaniu SPARTAN oceniano efektywność kliniczną stosowania skojarzonego leczenia apalutamidu z ADT w porównaniu do placebo z ADT. Podobnie w ChPL dla leku Erleada jednoznacznie wskazano, że pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny. Ze względu na to, że ADT jest terapią zalecaną w nmCRPC przez większość ekspertów, oraz finansowaną ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu należy uznać ją jako główny komparator dla apalutamidu, jako leczenia dodanego do ADT. Uwzględniając metodykę badań klinicznych, jako komparator należy wskazać także placebo (dodane do ADT), stosowane celem zaślepienia podawania apalutamidu.

Wśród potencjalnych komparatorów dodatkowych dla ocenianej interwencji należy uwzględnić **enzalutamid**, ponieważ zgodnie z zaleceniami zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych, stanowi technologię zalecaną w omawianym wskazaniu. Ponadto, w badaniu PROSPER udowodniono skuteczność powyższego preparatu w leczeniu nmCRPC, co doprowadziło do rejestracji nowego wskazania dla enzalutamidu przez FDA (nmCRPC z PSA-DT \leq 10 mies.) w 2018 roku (Hussain 2018, FDA 2018a). Warto jednak zauważyć, że opublikowane w ostatnim czasie rekomendacje agencji HTA odno-

szące się do enzalutamidu nie rekomendują jego finansowania w powyższym wskazaniu, podkreślając brak istotnych korzyści terapeutycznych w porównaniu do ADT oraz brak efektywności kosztowej terapii (NICE 2019, IQWiG 2019a).

Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Xtandi (enzalutamid).

Agencja HTA	Komparator	Rekomendacja, uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019)	ADT	negatywna Wykazano istotne wydłużenie czasu do wystąpienia przerzutów lub zgonu (MFS), jednak nie wykazano wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego (niedojrzałość danych). Terapia nie jest efektywna kosztowo.
Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2019a)	ADT	negatywna Nie wykazano znaczącej korzyści terapeutycznej z leczenia.

W warunkach polskich enzalutamid jest refundowany jedynie w ramach programu lekowego B56 „Leczenie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację” we wskazaniu do leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (MZ 30/04/2019) – nie stanowi zatem refundowanego komparatora uwzględniając wskazania do stosowania apalutamidu. Ze względu jednak na rejestrację w identycznym wskazaniu, enzalutamid potencjalnie może stanowić w przyszłości komparator dla ocenianej interwencji.

Należy również zwrócić uwagę na **darolutamid**, produkt leczniczy należący do III generacji leków antyandrogenowych o podobnym mechanizmie działania do apalutamidu, którego efektywność kliniczna we wskazaniu do leczenia nmCRPC jest aktualnie oceniana w ramach badania *ARAMIS* (NCT02200614). Powyższa technologia nie jest obecnie zarejestrowana ani refundowana we wnioskowanym wskazaniu, jednak należy mieć na uwadze, że w niedalekiej przyszłości może stanowić opcję terapeutyczną dla ocenianej interwencji (Crawford 2018).

Ostatecznie, uwzględniając powyższe jako komparatory dla ocenianej interwencji wskazano przewlekłe stosowanie **terapii deprivacji androgenów** (ADT, farmakologicznej lub chirurgicznej) z ewentualnym zastosowaniem **placebo** (celem zaślepienia podawania apalutamidu), natomiast jako komparator dodatkowy uwzględniono **enzalutamid** (dodany do przewlekłej ADT).

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*).

Ocena **przeżycia całkowitego** (OS, z ang. *overall survival*) jest szczególnie ważna w przypadku nowotworów w zaawansowanym stadium, gdzie nie ma już możliwości radykalnego leczenia. Natomiast w populacji chorych na nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego okres od pojawienia się cech narastającej oporności na kastrację, poprzez rozwój przerzutów odległych, kolejne linie leczenia choroby zaawansowanej i ostatecznie do zgonu jest wieloletni (*FDA 2018*) – w badaniu *SPARTAN* sama mediana czasu przeżycia bez przerzutów wyniosła ponad 3 lata w grupie apalutamidu. Powoduje to, że zastosowanie klasycznych punktów końcowych w badaniach onkologicznych, takich jak OS jest znacząco utrudnione ze względu na wymagany wieloletni okres obserwacji. Terapie stosowane w badaniach klinicznych wraz z niesioną wartością dodaną powinny zostać zweryfikowane pod kątem użyteczności w praktyce klinicznej w krótszym czasie, zwłaszcza biorąc pod uwagę ich główny cel stosowania w nieprzerzutowym, opornym na kastrację raku gruczołu krokowego – czyli opóźnienie rozwoju choroby przerzutowej i definitywne pogorszenia jakości życia i rokowań u pacjenta. Należy zatem poszukiwać wskaźników bazujących na krótszym okresie obserwacji, które umożliwią przewidywanie długoterminowych korzyści zdrowotnych, pozwalając na wcześniejszą ocenę skuteczności terapii oraz szybsze wprowadzenie innowacyjnych leków na rynek (*Parikh 2019*).

Ocena **przeżycia wolnego od przerzutów** (MFS, z ang. *metastasis free survival*) jest stosunkowo nowym punktem końcowym stosowanym w badaniach klinicznych w populacji chorych na raka gruczołu krokowego (*Borno 2019, Beaver 2018*), jednak już w 2011 roku amerykańska agencja FDA uznała wspomniany punkt końcowy za właściwy do oceny leków stosowanych w terapii nmCRPC (*Parikh 2019*). Stanowisko to zostało podtrzymane w drafcie wytycznych z listopada 2018 r., w którym eksperci FDA wskazali, iż w przypadku wyboru MFS jak głównego punktu końcowego należy wykazać nie tylko znaczący wpływ terapii na MFS, ale również jej akceptowalny profil bezpieczeństwa (*FDA 2018*). Również europejska agencja EMA wskazywała, że w przypadku terapii ocenianych w populacji chorych na nmCRPC, dla których nie wykazano negatywnego wpływu na bezpieczeństwo i jakość życia przed pojawieniem się przerzutów, wykazanie istotnych statystycznie różnic związanych z wydłużeniem przeżycia wolnego od przerzutów stanowi racjonalny cel leczenia, oczekiwany zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy (*EPAR Xtandi 2018*). Ocena MFS powinna być połączona z zapewnioną protokołem badania

wnikliwą oceną obecności przerzutów odległych przed włączeniem chorych do próby (EMA 2015). Xie i współautorzy w metaanalizie danych z poziomu pacjenta (N = 12 712 osób) pochodzących z badań nad terapiami stosowanymi w leczeniu chorych na miejscowego raka gruczołu krokowego korelacja pomiędzy wynikami uzyskanymi dla OS i MFS wyniosła 0,91 (95% CI: 0,91; 0,91), co oznacza, że MFS jest silnym surogatem OS (Xie 2017).

W wytycznych EMA wskazano ponadto, że obok oceny MFS w badaniach dotyczących nmCRPC należy uwzględnić **przeżycie wolne od progresji** (PFS, z ang. *progression free survival*) (EMA 2015). Dodatkowo, obok wskazanych punktów końcowych można uwzględnić inne składowe parametry związane z oceną stanu klinicznego i progresji choroby, takie jak **czas do wystąpienia przerzutów ogółem, przerzutów do kości, zajęcia węzłów chłonnych, progresji objawów klinicznych oraz rozpoczęcia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego**. Autorzy wytycznych EMA zwracają uwagę, że u chorych na CRPC często dochodzi do pojawienia się przerzutów do kości o charakterze osteoblastycznym, które nie zawsze mogą być ocenione zgodnie z kryteriami RECIST, jednak zwykle ich pojawienie wiąże się ze zwiększeniem stężenia PSA, należy więc uwzględniać w ocenie progresji choroby ten wskaźnik, jako wyraz oceny progresji biochemicznej i wzrastającego ryzyka rozwoju choroby przerzutowej (EMA 2015). Z tego względu należy uwzględnić również **odpowieź na leczenie wg PSA** ($\geq 50\%$ redukcja poziomu PSA). Standardowym drugorzędowym punktem oceny skuteczności klinicznej terapii stosowanych w CRPC jest także **czas do progresji PSA** wg *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG2) (Scher 2008) (szczegółowy opis zastosowanych kryteriów przedstawiono w rozdziale 2.4).

Eksperti EMA wskazują, że w ocenie leków przeciwnowotworowych należy uwzględniać również punkty końcowe klasyfikowane jako *patient-reported outcomes* (PROs), które pozwalają na pełniejszą ocenę bezpośredniego wpływu zastosowanego leczenia na chorego (EMA 2016). W ramach oceny apalutamidu przedstawione zostaną wyniki oceny **jakości życia** chorych oceniane według:

- kwestionariusza FACT-P (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*),
- kwestionariusza FACT-G (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*),
- kwestionariusza Euro-QoL Group EQ-5D-3L.

Kwestionariusz FACT-P, dedykowany dla tego nowotworu, pozwala na ocenę jakości życia chorych w zakresie: stanu fizycznego, życia rodzinnego i towarzyskiego, stanu emocjonalnego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz dolegliwości specyficznych dla nowotworu raka gruczołu krokowego i jest narzędziem zalecanym w wytycznych EMA (EMA 2016).

Szczegółowy opis powyższych narzędzi oceny zamieszczono w załączniku 10.2.

Biorąc pod uwagę ocenę innowacyjnego leku w populacji chorych we wcześniejszych stadiach zaawansowania choroby szczególną uwagę należy poświęcić **ocenie bezpieczeństwa**.

9 Zakres analiz

Metodyka raportu zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*).

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine oraz wytycznymi przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 24. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Dorośli mężczyźni z rakiem gruczołu krokowego: - opornym na kastrację (nmCRPC) – trzy kolejne wzrosty stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, prowadzące do wzrostu stężenia o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), z ostatnią wartością stężenia PSA wynoszącą ≥ 2 ng/ml – w trakcie trwania ciągłej farmakologicznej deprywacji androgenowej lub po kastracji chirurgicznej – kastracyjne stężenie testosteronu poniżej 50 ng/dl ($< 1,72$ nmol/l)* - bez przerzutów odległych	Obecność przerzutów odległych Brak oporności na kastrację

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów, zdefiniowanym jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤ 10 miesięcy - w stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO.	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Apalutamid w dawce 240 mg/d + ADT	Inne terapie lub niewłaściwe dawkowanie
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Placebo + ADT Komparator dodatkowy – enzalutamid w dawce 160 mg/d + ADT	Inne terapie
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	OS, MFS, PFS, czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA, czas do wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych, czas do progresji objawowej, czas do progresji bólu, czas do progresji PSA, jakość życia, bezpieczeństwo	Farmakokinetyka/farmakodynamika Ocena czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	Apalutamid: badania RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – opublikowane w pełnym tekście lub streszczenia doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych informacji do włączonych badań Enzalutamid: pełnotekstowe badania RCT umożliwiające porównanie przez wspólny komparator	Opisy pojedynczych przypadków

* - dopuszczano modyfikacje tej definicji pod warunkiem potwierdzenia wzrostu stężenia PSA w 3 oznaczeniach w odstępie ≥ 1 tyg., z ostatnią bezwzględną wartością stężenia PSA wynoszącą $> 2 \mu\text{g/l}$

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w populacji docelowej określonej we wniosku.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Erleada w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy wydatki ponoszone przez pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów, uzasadnione jest pominięcie perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej można rozważyć w sytuacji, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakła-

dający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Erleada jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Erleada w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych z rozpoznaniem nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Erleada. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia nmCRPC. Parametry te należy określić w oparciu o aktualną strukturę leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, jak również kosztów dalszego leczenia systemowego po wystąpieniu przerzutów, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

10.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)

W niniejszych wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono opisu jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji (Stelmach 2013).

10.1.2 Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)

W niniejszych wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono opisu jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji (PTU 2018).

10.1.3 European Association of Urology (EAU)

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono wg następujących kryteriów.

Tabela 25. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych krajowych (EAU 2017).

Jakość dowodów naukowych		Kategorie rekomendacji
1a	dowody pochodzące z meta-analiz lub randomizowanych badań	
1b	dowody pochodzące z ≥ 1 badania randomizowanego	A – rekomendacja oparta na podstawie badań klinicznych wysokiej jakości i spójnych, odnoszących się do konkretnych zaleceń oraz obejmujących co najmniej jedno badanie z randomizacją
2a	dowody pochodzące z 1 prawidłowo zaprojektowanego badania kontrolnego bez randomizacji	
2b	dowody pochodzące z ≥ 1 badania innego typu, prawidłowo zaprojektowanego, <i>quasi</i> -eksperymentalnego	B – rekomendacje oparte na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, ale bez randomizowanych badań klinicznych
3	dowody pochodzące z prawidłowo zaprojektowanego, nieeksperymentalnego badania, jak np. badania porównawcze, badania korelacyjne i przypadki kliniczne	C – rekomendacja wydana pomimo braku mających zastosowanie badań klinicznych wysokiej jakości
4	dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów lub klinicznego doświadczenia autorytetów	

10.1.4 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Jakość dowodów naukowych i konsensus określono wg następujących kryteriów.

Tabela 26. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019)*.

Klasyfikacja dowodów naukowych i konsensus	
1	Jednolity konsensus ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości
2A	Jednolity konsensus ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach naukowych niższej jakości
2B	Konsensus ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach naukowych niższej jakości
3	Brak konsensusu ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach jakiegokolwiek jakości

10.1.5 *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*

Jakość dowodów naukowych i konsensus określono wg następujących kryteriów.

Tabela 27. Klasyfikacja dowodów naukowych (*AWMF 2018*).

Stopień	Opis
1++	Meta-analizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne badań RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędów systematycznych
1+	Prawidłowo przeprowadzone meta-analizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub RCT o niskim ryzyku błędów systematycznego
1-	Meta-analizy, przeglądy systematyczne badań RCT, badania RCT o wysokim ryzyku błędów systematycznego
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych lub wysokiej jakości serie przypadków lub badaniu kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznego oraz wysokie prawdopodobieństwo przypadkowego powiązania
2+	Prawidłowo przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne lub badanie o niskim ryzyku błędów systematycznego i umiarkowanym prawdopodobieństwie przypadkowego powiązania
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędów systematycznego i znaczącym ryzykiem wystąpienia związku przyczynowego
3	Badania nie-analityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków
4	Opinie ekspertów

10.1.6 American Urological Association (AUA)

Tabela 28. Klasyfikacja siły zaleceń American Urological Association (AUA 2018).

Typ zalecenia	Klasyfikacja siły zaleceń
Standardowe	działanie powinno (korzyści przewyższają ryzyko/obciążenie) lub nie powinno (ryzyko/obciążenie przewyższają korzyści) być podjęte na podstawie dowodów A lub B
Rekomendacja	działanie powinno (korzyści przewyższają ryzyko/obciążenie) lub nie powinno (ryzyko/obciążenie przewyższają korzyści) być podjęte na podstawie dowodów C
Opcja	zalecenie nieokreślone, które pozostawia decyzję dotyczącą działania do podjęcia przez pojedynczego lekarza i pacjenta, ponieważ równowaga pomiędzy korzyściami a ryzykiem/obciążeniami wydaje się równa w oparciu o dowody typu A, B lub C
Praktyka kliniczna (z ang. <i>clinical principle</i>)	zalecenie na temat elementu opieki klinicznej, który jest powszechnie akceptowalny przez urologów lub innych klinicystów, niezależnie od istnienia dowodów w literaturze medycznej
Opinia eksperta	zalecenie osiągnięte drogą konsensusu, oparte na szkoleniu klinicznym, doświadczeniu, wiedzy i opinii członków, dla postępowania których nie ma dowodów klinicznych

W wytycznych American Urological Association poszczególne zalecenia są oceniane pod względem jakości dowodów jako wysokie, umiarkowane i niskie (A, B lub C). Autorzy wytycznych podkreślają, że ocena zalecenia przy użyciu określenia A, B lub C nie wskazuje na potencjalną szkodliwość lub korzyść danego postępowania, tylko odnoszą się do metodologii przeglądu badań (AUA 2018).

10.1.7 American Society of Clinical Oncology (ASCO)

W niniejszych wytycznych praktyki klinicznej nie odnaleziono opisu jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji. W ASCO zastosowanie znajduje podejście oparte na dowodach – PCO (z ang. *provisional clinical opinion*), które ma na celu zaoferować szybką odpowiedź uwzględniającą pojawiające się w onkologii klinicznej nowe dane. PCO ma w odpowiednim czasie wskazać kierunek kliniczny lekarzom onkologom po publikacji lub prezentacji danych z dużych badań, które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej (ASCO 2014).

10.1.8 Health Service Executive (HSE)

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono wg następujących kryteriów.

Tabela 29. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych krajowych (HSE 2015).

Jakość dowodów naukowych		Kategorie rekomendacji
1++	wysokiej jakości meta-analizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub RCT z niskim RoB	<p>A – przynajmniej 1 meta-analiza, przegląd systematyczny, RCT oceniona jako 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie w docelowej populacji <u>lub</u> dowody składające się głównie z badań ocenionych jako 1+, mających bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej i wykazujących ogólną spójność wyników</p> <p>B – dowody uwzględniające badania oceniane jako 2++, mające bezpośrednie zastosowanie w docelowej populacji i demonstrujące ogólną spójność wyników <u>lub</u> dowód eksploracyjne z badań ocenionych jako 1++ lub 1+</p> <p>C – dowody uwzględniające badania ocenione jako 2+, bezpośrednio znajdujące zastosowanie w docelowej populacji i demonstrujące ogólną spójność wyników <u>lub</u> badania eksploracyjne z badań ocenianych jako 2++</p> <p>D – dowody ocenione jako 3 lub 4 <u>lub</u> dowody eksploracyjne z badań ocenionych jako 2+</p>
1+	prawidłowo przeprowadzona meta-analiza, przegląd systematyczny lub badania RCT z niskim RoB	
1-	meta-analiza, przegląd systematyczny lub RCT z wysokim RoB	
2++	wysokiej jakości przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych	
	Wysokiej jakości badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim RoB i wysokim prawdopodobieństwem przypadkowego powiązania	
2+	właściwie przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim RoB i umiarkowanym prawdopodobieństwem przypadkowych powiązań	
2-	badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim RoB u znacznym ryzykiem nieprzypadkowych powiązań	
3	badania nie-analityczne (np. przypadek kliniczny, seria przypadków klinicznych)	
4	opinia eksperta	
RCT	randomizowane badanie kliniczne (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)	
RoB	ryzyko błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>).	

10.1.9 Canadian Urology Association oraz Canadian Urologic Oncology Group (CUA-CUOG)

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono na podstawie *International Consultation on Urologic Disease (ICUD)/WHO Modified Oxford Center for Evidence-Based Medicine*.

Tabela 30. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych krajowych (Abrams 2010).

Jakość dowodów naukowych		Kategorie rekomendacji
1	dowody zazwyczaj pochodzą z meta-analizy badań RCT lub RCT wysokiej jakości lub badań „all or none”, w których brak leczenia nie stanowi opcji terapeutycznej	<p>A – rekomendacja zazwyczaj zależy od zgodnych dowodów na poziomie 1 i często oznacza, że zalecenie jest <i>effectively mandatory</i> i znajduje miejsce w schemacie postępowania. Jednak, istnieją sytuacje, gdzie doskonałe dowody (poziom 1) nie prowadzą do sformułowania rekomendacji A, na przykład, gdy terapia jest zbyt kosztowna, niebezpieczna lub nieetyczna. Rekomendacja A może dotyczyć postępowania z poziomu 2. Jednak zalecenie A wymaga większej ilości dowodów, jeśli opiera się na badaniach o jakości jakiegokolwiek odmiennej od 1.</p>
2	dowody uwzględniają RCT niskiej jakości lub meta-analizę (z homogenicznością) prospektywnych badań kohortowych dobrej jakości	
3	uwzględnia się: <ul style="list-style-type: none"> retrospektywne badania kliniczno-kontrolne dobrej jakości, gdzie grupa chorych z danym rozpoznaniem jest dopasowywana z poszczególnymi jednostkami sta- 	
		<p>B – rekomendacja zazwyczaj zależy od zgodnych dowodów na poziomie 2 i/lub 3 lub „większości dowodów” z RCT</p>

Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
<p>nowięciami zdrową grupę kontrolną</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ serię przypadków dobrej jakości, gdzie grupę wszystkich pacjentów stanowią chorych z danym rozpoznaniem bez porównawczej grupy kontrolnej 	<p>C – rekomendacja zazwyczaj zależy od badań na poziomie 4 lub „większości dowodów” na poziomie 2/3 lub opinii ekspertów <i>Delphi</i></p>
<p>4 dowody uwzględniają opinię ekspertów, które powstały na podstawie danych anatomicznych lub fizjologicznych, a nie dowodowych.</p>	<p>D – „rekomendacja niemożliwa” stwierdzenie używane, gdy dowody są nieadekwatne lub sprzeczne i gdy opinia eksperta została dostarczona bez formalnego procesu analitycznego jak np. <i>Delphi</i></p>

10.1.10 Österreichische Gesellschaft für Unfallchirurgie (OGU)

W wytycznych praktyki klinicznej nie przypisywano poziomów dowodów naukowych zaleceń i kategorii rekomendacji (OGU 2016).

10.2 Skale i kwestionariusze

10.2.1 Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (FACT-P)

Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P) pozwala na ocenę jakości życia chorych w zakresie: stanu fizycznego, życia rodzinnego i towarzyskiego, stanu emocjonalnego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz dolegliwości specyficznych dla wybranego typu nowotworu (Cella 1993). Narzędzie to należy on do grupy kwestionariuszy FACT (Funkcjonalna Ocena Terapii Raka, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*), w których stosuje się liczne podskale, które odpowiadają objawom towarzyszącym różnym chorobom. Wersją ogólną tego narzędzia jest FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy- General*) (Cella 1993), która składa się z czterech podskal mierzących jakość życia. Pytania zawarte w każdej z tych skal nie są specyficzne tylko dla chorób nowotworowych, dlatego mogą być stosowane w przypadku innych chorób przewlekłych (Webster 2003). W skład FACT-P wchodzi podskala oceniająca ogólną jakość życia zawierająca 27 pytań (z narzędzia FACT-G): stan fizyczny, życie towarzyskie/rodzinne, stan emocjonalny i funkcjonowanie w życiu codziennym oraz podskala specyficzna dla raka gruczołu krokowego zawierająca 12 dodatkowych pytań, łącznie 39 pytań. Każde z tych pytań oceniane jest na 5-cio stopniowej skali od 0 (najniższa jakość życia) do 4 (najwyższa jakość życia). Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta (Moul 2012).

10.2.2 Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów – wersja ogólna (FACT-G)

Wersja ogólna kwestionariusza Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów, FACT-G (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy- General*) obejmuje podskale oceniające ogólną jakość życia zawierające 27 pytań: stan fizyczny, życie towarzyskie/rodzinne, stan emocjonalny i funkcjonowanie w życiu codziennym. Wynik kwestionariusza FACT-G mieści się w zakresie 0 do 108, a wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą ogólną jakość życia pacjenta (Saad 2018).

10.2.3 EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza badająca stan zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), zwykłą działalność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie (*Brooks 1996*). Jest to zasadnicza część narzędzia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (*Brooks 1996*) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Wartości użyteczności (HUI, z ang. *health utility index*) określane za pomocą skali EQ-5D wyliczane są na podstawie części głównej kwestionariusza i przyjmują wartości od -1 (najgorszy z możliwych stan zdrowia) do 1 (najlepszy z możliwych stan zdrowia), gdzie 0 oznacza zgon (*Saad 2018*).

10.2.4 Progresja PSA wg kryteriów Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG-2)

Kryteria *Prostate Cancer Working Group-2* (PCWG-2) progresji raka gruczołu krokowego zostały utworzone przez badaczy biorących udział w badaniach klinicznych nad rakiem gruczołu krokowego poprzez zweryfikowanie wcześniejszych kryteriów RECIST (*Scher 2008*).

Zgodnie z wspomnianymi kryteriami progresja PSA oznacza:

- bezwzględny wzrost stężenia PSA o ≥ 2 ng/ml oraz o $\geq 25\%$ wartości nadir lub stężenia wyjściowego (zależnie która wartość była niższa), potwierdzoną powtórny badaniem ≥ 3 tygodni później,
- bezwzględny wzrost stężenia PSA o ≥ 2 ng/ml oraz o $\geq 25\%$ wartości nadir lub stężenia wyjściowego (zależnie która wartość była niższa), potwierdzoną powtórny badaniem po 12 ty-

godniach leczenia u pacjentów, u których nie obserwowano spadku PSA po leczeniu zasadniczym (*Scher 2008*).

10.1 Charakterystyka komparatora – Reseligo (goserelina)

W warunkach polskich refundacją objęte są trzy produkty lecznicze zawierające goserelinę: Reseligo, Xanderla oraz Zoladex. Ze względu na analogiczne wskazania oraz dawkowanie poniższe opracowanie oparto o charakterystykę produktu leczniczego Reseligo z dnia 24 kwietnia 2018 r. (*ChPL Reseligo 2018*).

Tabela 31. Opis komparatora – Reseligo (goserelina) (*ChPL Reseligo 2018*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Alvogen IPCo S.àr.l. 5 Rue Heienhaff L-1736 Senningerberg Luksemburg
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 22925
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.2015. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: bd.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	24.04.2018 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Analogi hormonów uwalniających gonadotropinę
	Kod ATC	L02AE03
	Dostępne preparaty	Reseligo, 3,6 mg, implant w ampułko-strzykawce Reseligo, 10,8 mg, implant w ampułko-strzykawce
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Goserelina (D-Ser(But)6 Azgly10 LHRH) jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny (LHRH). Długotrwałe

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i spadku stężenia estradiolu w surowicy u kobiet. Działanie to jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i stężenia estradiolu w surowicy u kobiet. U mężczyzn, po upływie około 21 dni od pierwszego wstrzyknięcia produktu o przedłużonym uwalnianiu, stężenia testosteronu zmniejszyły się do wartości charakterystycznych dla stanu kastracji. Supresja utrzymuje się podczas ciągłego leczenia z powtarzaniem dawki co 28 dni. Prowadzi to do regresji guza gruczołu krokowego i poprawy objawów u większości pacjentów. Porównawcze badania kliniczne wykazały, że goserelina stosowana w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego dawała wyniki podobne pod względem czasu przeżycia do wyników uzyskiwanych metodą kastracji chirurgicznej. W połączonej analizie 2 prób kontrolowanych z randomizacją, w których porównywano bikalutamid 150 mg w monoterapii z kastracją (przeważnie przez zastosowanie gosereliny), nie stwierdzono znaczących różnic pod względem całkowitego czasu przeżycia między pacjentami leczonymi bikalutamidem i pacjentami leczonymi metodą kastracji hormonalnej (ryzyko względne = 1,05 [CI 0,81-1,36]) w przebiegu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Jednak nie udało się ustalić równoważności obu metod leczenia w sposób statystycznie jednoznaczny. W badaniach porównawczych wykazano poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby i całkowitego czasu przeżycia po zastosowaniu gosereliny w leczeniu uzupełniającym po radioterapii u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – miejscowym o dużym ryzyku nawrotu (T1-T2 i PSA co najmniej 10 ng/ml lub z wynikiem co najmniej 7 w skali Gleasona) lub miejscowo zaawansowanym (T3-T4). Nie określono optymalnego czasu trwania leczenia uzupełniającego: badanie porównawcze wykazało, że trwające 3 lata leczenie uzupełniające gosereliną daje znaczącą poprawę czasu przeżycia w porównaniu z samą radioterapią. Wykazano, że goserelina stosowana w leczeniu neoadjuwantowym – przed radioterapią – poprawiała czas przeżycia bez objawów choroby u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – miejscowym o dużym ryzyku nawrotu lub miejscowo zaawansowanym. Po zabiegu prostatektomii u pacjentów, u których stwierdzono rozsiew nowotworu wykraczający poza torebkę gruczołu, leczenie uzupełniające gosereliną może poprawić czas przeżycia bez objawów choroby, ale istotną poprawę czasu przeżycia obserwuje się tylko wtedy, gdy u pacjenta stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych podczas operacji. Pacjentów z chorobą zaawansowaną, ustaloną na podstawie wyniku badania histopatologicznego, można zakwalifikować do leczenia uzupełniającego gosereliną, jeśli występują u nich dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak PSA co najmniej 10 ng/ml lub wynik co najmniej 7 w skali Gleasona. Brak jest dowodów na poprawę wyników klinicznych po zastosowaniu gosereliny jako leczenia neoadjuwantowego przed radykalną prostatektomią. U kobiet, stężenia estradiolu w surowicy zmniejszają się po upływie około 21 dni po pierwszym wstrzyknięciu produktu o przedłużonym uwalnianiu. Supresję utrzymuje się przez powtarzanie dawki co 28 dni, a stężenie estradiolu jest porównywalne ze stężeniem występującym u kobiet po menopauzie. Supresja powoduje odpowiedź na leczenie w przypadku zależnych od hormonów zaawansowanych raków piersi, włókniaków macicy, endometriozy i rozwoju pęcherzyków jajnikowych. U większości pacjentek supresja prowadzi do ścieńczenia endometrium i zatrzymania miesiączkowania. Podczas leczenia analogami LHRH u pacjentek może wystąpić menopauza. W rzadkich przypadkach u niektórych kobiet miesiączki nie powracają po zaprzestaniu leczenia. Wykazano, że goserelina w połączeniu z preparatami żelaza powoduje zatrzymanie miesiączkowania oraz poprawia stężenie hemoglobiny i innych parametrów hematologicznych u kobiet z włókniakami macicy i niedokrwistością. W wyniku leczenia skojarzonego uzyskano stężenia hemoglobiny większe o 1 g/dl w porównaniu z wartościami osiąganymi po zastosowaniu tylko preparatów żelaza.

Właściwości farmakokinetyczne

Dostępność biologiczna gosereliny jest prawie całkowita. Podanie implantu o przedłużonym uwalnianiu co cztery tygodnie zapewnia utrzymywanie się stężeń terapeutycznych bez kumulacji produktu leczniczego w tkankach. Goserelina słabo wiąże się z białkami osocza, a okres półtrwania fazy eliminacji z surowicy wynosi od dwóch do czterech godzin u osób z prawidłową czynnością nerek. Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku związku podawanego raz w miesiącu w postaci o przedłużonym uwalnianiu, zmiana ta ma minimalne znaczenie i nie wymaga dostosowania dawki w tej grupie pacjentów. Nie występują znaczące zmiany w farmakokinetyce u pacjentów z

Wskazanie

niewydolnością wątroby.

Leczenie raka gruczołu krokowego, w następujących przypadkach:

- w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami w przypadku, gdy leczenie goserelina wykazuje porównywalną skuteczność do kastracji chirurgicznej pod względem wydłużenia czasu przeżycia
- w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego jako alternatywa dla kastracji chirurgicznej, w przypadku, gdy leczenie gosere-liną wykazuje porównywalną skuteczność do leczenia antyandrogenowego pod względem wydłużenia czasu przeżycia
- jako leczenie uzupełniające radioterapię u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym – u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby i całkowitego czasu przeżycia
- jako leczenie neoadjuwantowe przed radioterapią u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym – u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby
- jako leczenie uzupełniające prostatektomię radykalną u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o dużym ryzyku progresji, u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby

DawkowanieDorośli

Jeden implant produktu Reseligo, podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 28 dni. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ani u osób w podeszłym wieku. Endometriozę należy leczyć tylko przez 6 miesięcy, ponieważ obecnie brak jest danych klinicznych uzasadniających dłuższe leczenie. Nie należy powtarzać leczenia z uwagi na ryzyko zmniejszenia gęstości mineralnej kości. Wykazano, że u pacjentek otrzymujących produkt Reseligo w leczeniu endometriozy dołączenie hormonalnej terapii zastępczej (codzienna dawka środka estrogenowego i progestagenu) zmniejsza utratę gęstości kości i objawy naczynioruchowe. Zastosowanie w celu ścięczenia endometrium: leczenie przez cztery lub osiem tygodni. Zastosowanie drugiego implantu może być konieczne u pacjentek z dużą macicą lub w celu umożliwienia elastycznego zaplanowania zabiegu. U kobiet z niedokrwistością z powodu włókniaków macicy produkt Reseligo, o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z preparatami żelaza można podawać do trzech miesięcy przed zabiegiem. Rozród wspomagany: produkt Reseligo podawany jest w celu zahamowania czynności przysadki, które definiuje się jako stężenia estradiolu w surowicy zbliżone do stężeń występujących we wczesnej fazie folikularnej (około 150 pmol/l). Zazwyczaj jest ono osiągnięte w ciągu 7-21 dni. Po zahamowaniu czynności przysadki rozpoczyna się superowulację (kontrolowaną stymulację jajników) za pomocą gonadotropiny. Zahamowanie czynności przysadki, uzyskiwane przez podanie agonisty LHRH w postaci o przedłużonym uwalnianiu jest bardziej stabilne, z czego wynika, że w niektórych przypadkach może występować zwiększone zapotrzebowanie na gonadotropinę. W odpowiednim stadium rozwoju pęcherzyków jajnikowych przerywa się podawanie gonadotropiny i podaje się ludzką gonadotropinę łożyskową (hCG) w celu wywołania owulacji. Monitorowanie leczenia, pobieranie komórki jajowej i techniki zapłodnienia są prowadzone zgodnie ze standardową praktyką danej kliniki.

Populacja pediatryczna

Produkt Reseligo nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Sposób podawania**Dawkowanie i sposób podawania**

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Przeciwwskazania

Produkt Reseligo jest przeznaczony do podawania drogą podskórną. Zalecenia dotyczące prawidłowego sposobu podawania produktu Reseligo, znajdują się w instrukcji umieszczonej na wewnętrznej stronie tekturowego pudełka.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Ciąża i karmienie piersią

U pacjentów leczonych analogami GnRH takimi jak goserelina występuje zwiększone ryzyko incydentów depresji (również o znacznym nasileniu). Pacjentów należy poinformować o takim zagrożeniu i podjąć odpowiednie leczenie w przypadku wystąpienia objawów. Leczenie przeciwandrogenowe może powodować wydłużenie odstępu QT.

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdza się obecność czynników ryzyka dla wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT, przed rozpoczęciem stosowania produktu Reseligo lekarz powinien ocenić stosunek korzyści i ryzyka, z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia *torsades de pointes*.

Zgłaszano przypadki odczynów w miejscu podania, w tym ból, krwiak, krwotok oraz uszkodzenia naczyń krwionośnych. Należy obserwować pacjentów, u których wystąpiły takie zdarzenia w celu wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia do jamy brzusznej. W bardzo rzadkich przypadkach, błąd w sposobie podania prowadził do uszkodzenia naczyń krwionośnych oraz wstrząsu krwotocznego wymagającego przetoczenia krwi oraz interwencji chirurgicznej.

Należy zachować szczególną ostrożność w trakcie podawania produktu Reseligo u pacjentów z niskim współczynnikiem BMI (ang. *Body Mass Index*, BMI) i (lub) i otrzymujących leki przeciwzakrzepowe.

Mężczyźni

U mężczyzn, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedrożności moczowodów lub ucisku rdzenia kręgowego, decyzję o zastosowaniu gosereliny należy rozważyć ze szczególną ostrożnością, a podczas pierwszego miesiąca leczenia zapewnić ścisłą kontrolę. Jeśli istnieje lub wystąpi ucisk rdzenia kręgowego lub zaburzenia czynności nerek spowodowane niedrożnością moczowodów, należy zastosować odpowiednie standardowe leczenie tych powikłań.

Należy rozważyć zastosowanie antyandrogeny (np. octanu cyproteronu w dawce 300 mg na dobę przez trzy dni przed rozpoczęciem i trzy tygodnie po rozpoczęciu leczenia gosereliną). Stwierdzono, że takie postępowanie zapobiega możliwym skutkom zwiększonego stężenia testosteronu w surowicy, które występuje na początku leczenia analogami LHRH.

Stosowanie analogów LHRH może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Z wstępnych danych wynika, że u mężczyzn stosowanie bisfosfonianu podczas leczenia analogiem LHRH może zmniejszać utratę gęstości mineralnej kości. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka dla osteoporozy (np. przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu, długotrwałe stosowanie leków przeciwpadaczkowych lub kortykosteroidów, występowanie osteoporozy w rodzinie).

Należy starannie kontrolować pacjentów z rozpoznaną depresją i pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

U mężczyzn przyjmujących analogi LHRH obserwowano zmniejszoną tolerancję glukozy. Może to świadczyć o cukrzycy lub o zmniejszeniu kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą. Dlatego należy rozważyć konieczność kontrolowania stężenia glukozy we krwi. W badaniu farmakoepidemiologicznym dotyczącym stosowania agonistów LHRH w leczeniu raka gruczołu krokowego obserwowano zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Ryzyko tych powikłań jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania antyandrogenów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Dzieci i młodzież Goserelina nie jest wskazana do stosowania u dzieci ze względu na brak danych, dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie pacjentów. bd.
--	--

10.1.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Reseligo, Xanderla, Zoladex są refundowane w warunkach polskich w ramach listy A1 - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 30/04/2019).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10.2 Charakterystyka komparatora – Eligard (leuprorelina)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Eligard (leuprorelina) z dnia 8 stycznia 2019 r. (*ChPL Eligard 2019*).

Tabela 32. Opis komparatora – Eligard (leuprorelina) (*ChPL Eligard 2019*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Astellas Pharma Sp. z o.o. ul. Osmańska 14 02-823 Warszawa Polska
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	11 422
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 kwietnia 2005 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 czerwca 2012
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	8 styczeń 2019 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH)
	Kod ATC	L02A E02
	Dostępne preparaty	ELIGARD 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań ELIGARD 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań ELIGARD 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Mechanizm działania Octan leuproreliny jest syntetycznym nonapeptydem, agonistą naturalnie występującego hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Agonista ten, podawany ciągle, hamuje wydzielanie gonadotropiny przez przysadkę i hamuje steroidogenezę w jądrach u mężczyzn. Działanie to przemiesza po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego. Agonista działa jednak silniej niż naturalnie występujący hormon, a czas potrzebny do uzy-

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Wskazanie	<p>skania wyjściowego stężenia testosteronu może się różnić u poszczególnych pacjentów. Podanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężenia krążącej luteotropiny (LH) i folikulotropiny (FSH), prowadząc do przemijającego zwiększenia stężenia steroidów gonadowych, testosteronu i dihydrotestosteronu u mężczyzn. Dalsze podawanie octanu leuproreliny powoduje zmniejszenie stężenia LH i FSH. U mężczyzn stężenie testosteronu zmniejsza się poniżej progu kastracyjnego (≤ 50 ng/dl). To zmniejszenie stężenia obserwuje się w ciągu trzech do pięciutygodni po rozpoczęciu leczenia. Stężenie testosteronu po sześciu miesiącach leczenia wynosi średnio 10,1 ($\pm 0,7$) ng/dl i jest porównywalne do stężenia po obustronnej orchidektomii. U wszystkich pacjentów przyjmujących pełną dawkę octanu leuproreliny w kluczowym badaniu klinicznym (ang. pivotal study) po 5 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy do 8 wartości kastracyjnych; w 28. dniu leczenia wartości te stwierdzono u 99%. U przeważającej większości chorych stężenie testosteronu było mniejsze niż 20 ng/dl; dotychczas nie wykazano jednak wszystkich korzyści, wynikających z tak istotnego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy. Stężenie PSA po sześciu miesiącach zmniejszyło się o 98%.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><i>Wchłanianie</i></p> <p>U pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego średnie stężenie leuproreliny w surowicy po pierwszym podaniu zwiększa się do 127 ng/ml po 4,6 godz. (C_{max}) od wstrzyknięcia. Po początkowym zwiększeniu stężenia leuproreliny po każdym ze wstrzyknięć (faza <i>plateau</i> jest osiągnięta po upływie 3 - 84 dni od wstrzyknięcia), stężenia w surowicy pozostają względnie niezmienione (0,2 - 2 ng/ml). Nie ma dowodów na kumulowanie się leku po wielokrotnym podaniu.</p> <p><i>Dystrybucja</i></p> <p>Po podaniu octanu leuproreliny zdrowym ochotnikom, w szybkim jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym, jej średnia objętość dystrybucji po osiągnięciu stałego stężenia w osoczu wynosiła 27 litrów. Wiązanie z białkami osocza w warunkach <i>in vitro</i> wynosiło od 43% do 49%.</p> <p><i>Eliminacja</i></p> <p>Po szybkim jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym 1 mg octanu leuproreliny zdrowym ochotnikom średnia wartość klirensu ogólnoustrojowego wynosiła 8,34 l/godz., a końcowy okres połowicznej eliminacji około 3 godzin, na podstawie oceny w modelu dwukompartментowym.</p> <p>Eligard jest wskazany w leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz, w połączeniu z radioterapią, w leczeniu hormonozależnego raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego i hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Eligard stosuje się w postaci podskórnego wstrzyknięcia co trzy miesiące. Po wstrzyknięciu roztworu tworzy się stały rezerwuuar produktu leczniczego, co zapewnia ciągłe uwalnianie octanu leuproreliny przez trzy miesiące.</p> <p>Z reguły terapia zaawansowanej postaci raka gruczołu krokowego produktem Eligard jest długotrwała i nie należy jej przerywać z chwilą uzyskania remisji lub poprawy. Eligard może być stosowany w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym w połączeniu z radioterapią w przypadku raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego oraz miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Odpowiedź na leczenie produktem Eligard należy monitorować za pomocą oceny stanu klinicznego i pomiaru stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSA) w surowicy krwi. W badaniach klinicznych wykazano, że u większości pacjentów niepoddanych wcześniej orchidektomii stężenie testosteronu zwiększało się podczas pierwszych 3 dni leczenia, by następnie zmniejszyć się w ciągu 3 do 4 tygodni do wartości mniejszych niż po kastracji chirurgicznej. Po</p>

Przeciwwskazania

osiągnięciu wartości kastracyjnych, utrzymywały się one tak długo, jak długo stosowano leczenie (częstość występowania przełomów testosteronowych była mniejsza niż 1%). Jeżeli odpowiedź pacjenta na leczenie jest mniejsza niż oczekiwana, zaleca się potwierdzenie, czy stężenia testosteronu w surowicy zmniejszyły się do poziomu wartości kastracyjnych lub czy utrzymują się na tym poziomie. W wyniku nieprawidłowego przygotowania, zmieszania lub podania może wystąpić brak skuteczności produktu leczniczego. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia błędu w przygotowaniu lub podaniu produktu leczniczego należy ocenić stężenie testosteronu.

U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami opornym na kastrację, niepoddanych wcześniej kastracji chirurgicznej i leczonych agonistami GnRH, takimi jak leuprorelina, którzy kwalifikują się do leczenia inhibitorami biosyntezy androgenów lub inhibitorami receptora androgenowego, można kontynuować leczenie agonistą GnRH.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Eligard u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Specjalne grupy pacjentów

Nie prowadzono badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Sposób podawania

Eligard powinien być przygotowywany, mieszany i podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny, który zna sposób postępowania z produktem. Instrukcja przygotowania produktu leczniczego przed podaniem. Jeżeli produkt nie został prawidłowo przygotowany, nie należy go podawać pacjentowi. Zawartość dwóch jałowych ampułko-strzykawkę należy zmieszać bezpośrednio przed podskórnym wstrzyknięciem produktu Eligard. Dane z badań na zwierzętach wskazują na konieczność bezwzględnego unikania wstrzyknięcia dotętniczego lub dożylnego. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych stosowanych we wstrzyknięciach podskórnych, należy okresowo zmieniać miejsca wstrzyknięć.

Eligard jest przeciwwskazany u kobiet, dzieci i młodzieży.

Nadwrażliwość na octan leuproreliny i na innych agonistów GnRH lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

U pacjentów poddanych uprzednio orchidektomii (podobnie jak w przypadku innych agonistów GnRH, Eligard nie powoduje dalszego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy u pacjentów poddanych kastracji chirurgicznej).

W monoterapii pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, u których stwierdza się ucisk na rdzeń kręgowy lub przerzuty do kręgosłupa.

Właściwa rekonstytucja: W wyniku nieprawidłowej rekonstytucji produktu leczniczego może wystąpić brak skuteczności klinicznej.

Leczenie deprawacją androgenów może wydłużyć 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 Eligard należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

Choroby układu krążenia: W związku ze stosowaniem agonistów GnRH u mężczyzn zgłaszano zwiększone ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego, nagłego zgonu sercowego i udaru. Ryzyko szacowane w oparciu o wartość ilorazu szans jest małe i przy ustalaniu leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego należy je dokładnie oceniać wraz z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Pacjentów leczonych agonistami GnRH należy monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów wskazujących na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego i postępować zgodnie z obecną praktyką kliniczną.

Przemijające zwiększenie stężenia testosteronu: Octan leuproreliny, podobnie jak inni agoniści GnRH, podczas pierwszego tygodnia stosowania

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

powoduje przemijające zwiększenie stężenia testosteronu, dihydrotestosteronu i aktywności fosfatazy kwaśnej w surowicy. U pacjentów może dojść do nasilenia istniejących lub pojawienia się nowych objawów, w tym bólu kości, neuropatii, krwimoczu, zwężenia moczowodu lub utrudnionego odpływu moczu z pęcherza moczowego. Objawy te zwykle ustępują podczas dalszego leczenia.

Należy rozważyć dodatkowe zastosowanie leczenia odpowiednim przeciwandrogenem, począwszy od 3. dnia przed włączeniem leczenia i dalej przez pierwsze dwa do trzech tygodni podawania leku. Istnieją doniesienia, że takie postępowanie łagodzi następstwa początkowego zwiększenia stężenia testosteronu w surowicy.

U mężczyzn poddanych uprzednio kastracji chirurgicznej Eligard nie powoduje dalszego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy.

Gęstość kości: W piśmiennictwie opisywano przypadki zmniejszenia gęstości kości u mężczyzn poddanych uprzednio orchidektomii lub leczonych agonistami GnRH. Leczenie przeciwandrogenami znacząco zwiększa ryzyko złamań kości z powodu osteoporozy. Dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych na ten temat. Złamania będące wynikiem osteoporozy obserwowano u 5% pacjentów poddanych leczeniu przeciwandrogenami przez 22 miesiące i u 4% pacjentów po 5 do 10 latach leczenia. Ryzyko złamań w wyniku rozwoju osteoporozy jest zasadniczo większe niż ryzyko złamań patologicznych. Poza długotrwałym niedoborem testosteronu na rozwój osteoporozy mogą także wpływać: wiek pacjenta, palenie papierosów i spożywanie napojów alkoholowych, otyłość i niewystarczający wysiłek fizyczny.

Krwotok do przysadki: W badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o rzadkich przypadkach krwotoku do przysadki (objaw wtórny do zawału przysadki mózgowej) po podaniu agonistów GnRH. W większości przypadków objaw ten pojawiał się w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki, a w niektórych w ciągu pierwszej godziny. Objawami krwotoku do przysadki w powyższych przypadkach był nagły ból głowy, wymioty, zaburzenia wzroku, porażenie mięśni oka, zmiana stanu psychicznego, czasem zapaść krążeniowa. Natychmiastowa pomoc lekarza jest konieczna.

Hiperglikemia i cukrzyca: Donoszono o występowaniu hiperglikemii i zwiększonym ryzyku rozwoju cukrzycy u mężczyzn otrzymujących agonistów GnRH. Hiperglikemia może świadczyć o rozwoju cukrzycy lub pogorszeniu kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą. Należy okresowo sprawdzać stężenie glukozy we krwi i (lub) glikozylowanej hemoglobiny (HbA1c) u pacjentów otrzymujących agonistów GnRH i stosować leczenie hiperglikemii lub cukrzycy zgodnie z aktualną praktyką.

Drgawki: Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych octanem leuproreliny, niezależnie od historii występowania lub niewystępowania u nich czynników predysponujących. W przypadku drgawek należy postępować zgodnie z obecną praktyką kliniczną.

Inne zdarzenia: W związku ze stosowaniem agonistów GnRH zgłaszano przypadki niedrożności moczowodu i ucisku rdzenia kręgowego, które mogą przyczynić się do paraliżu z powikłaniami śmiertelnymi lub bez nich. Jeśli wystąpi kompresja rdzenia kręgowego lub zaburzenia czynności nerek należy wszcząć standardowe leczenie tych powikłań. Pacjentów z przerzutami do kręgosłupa lub do mózgu, jak również pacjentów z niedrożnością dróg moczowych należy bardzo dokładnie monitorować podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.

Eligard powinien być stosowany pod nadzorem personelu służby zdrowia o odpowiednim doświadczeniu w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10.2.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Eligard jest refundowany w warunkach polskich w ramach listy A1 - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 30/04/2019).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10.3 Charakterystyka komparatora – Leuprostin (leuprorelina)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Leuprostin (leuprorelina) z dnia 17 stycznia 2019 r. (*ChPL Leuprostin 2019*).

Tabela 33. Opis komparatora – Leuprostin (leuprorelina) (*ChPL Leuprostin 2019*).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 17716 Pozwolenie nr 17717
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.06.2016 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	17 stycznia 2019 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	hormony i ich pochodne; analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę
	Kod ATC	L02AE02
	Dostępne preparaty	Leuprostin, 3,6 mg, implant Leuprostin, 5 mg, implant
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Octan leuproreliny, substancja czynna produktu Leuprostin implant, jest syntetycznym analogiem występującego fizjologicznie, uwalnianego z podwzgórza czynnika LHRH, który kontroluje uwalnianie z przedniego płata przysadki gonadotropowego hormonu luteinizującego LH i hormonu folikulotropowego FSH. Hormony te z kolei stymulują syntezę steroidów gonadalnych. W przeciwieństwie do fizjologicznego LHRH, który jest uwalniany z podwzgórza w sposób pulsujący, octan leuproreliny (znany również jako agonista LHRH) blokuje podczas długotrwałego leczenia w

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

sposób ciągły receptory LHRH w przysadce, a po początkowej krótkotrwałej stymulacji powoduje ich niewrażliwość („regulacja w dół”, ang. *down-regulation*). W wyniku tego następuje przemijające zahamowanie uwalniania gonadotropin w przysadki, po którym zmniejsza się stężenie testosteronu. Zmniejszone stężenie testosteronu wpływa na wzrost rakowej tkanki gruczołu krokowego, która fizjologicznie stymulowana jest przez dihydrotestosteron wytwarzany przez redukcję testosteronu w komórkach gruczołu krokowego. Ciągłe podawanie octanu leuproreliny prowadzi do zmniejszenia liczby i (lub) wrażliwości (tzw. „regulacja w dół”) receptorów znajdujących się w przysadce mózgowej i w konsekwencji do zmniejszenia stężenia LH, FSH, i DHT. W trakcie tego procesu stężenie testosteronu zmniejsza się do poziomu kastracyjnego. Stężenia testosteronu nie zwiększają się ponownie do stężeń poza zakresem kastracyjnym przed upływem 70. i 77. dnia od podania początkowej dawki. Działanie przeciwandrogenowe oraz zahamowanie wzrostu raka gruczołu krokowego wykazano również w badaniach na zwierzętach. Zgodnie z badaniami nieklinicznymi i klinicznymi, octan leuproreliny podawany co miesiąc hamuje uwalnianie gonadotropin po początkowej stymulacji. U ludzi podskórne podanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężenia LH i FSH, charakteryzujące się przemijającym zwiększeniem stężenia testosteronu i dihydrotestosteronu. Ponieważ w pojedynczych przypadkach podczas pierwszych 3 tygodni leczenia obserwowano krótkotrwałe nasilenie objawów klinicznych choroby, u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego należy rozważyć podanie antyandrogenów, jako leczenie wspomagające. Przeciwnie, długotrwałe leczenie octanem leuproreliny powoduje zmniejszenie stężenia LH i FSH u wszystkich pacjentów. Androgeny uzyskują u mężczyzn stężenie podobne do obserwowanego po obustronnym usunięciu jąder. Zmiany te występują zazwyczaj w 2 do 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia i utrzymują się przez cały okres leczenia. Dlatego stosując octan leuproreliny można również badać wrażliwość hormonalną raka gruczołu krokowego oraz możliwą wartość terapeutyczną usunięcia obustronnego jąder. Jeśli to konieczne, usunięcie jąder można zastąpić podawaniem octanu leuproreliny co miesiąc. Aktualnie możliwe jest utrzymanie stężenia testosteronu na poziomie kastracyjnym po podawaniu octanu leuproreliny w sposób ciągły przez 5 lat.

Właściwości farmakokinetyczne

Po wstrzyknięciu implantu octan leuproreliny (substancja czynna) uwalniany jest w sposób ciągły z polimeru (składającego się z kwasu glikolowego i kwasu mlekowego w stosunku 1:1) przez 1 miesiąc. Polimer jest wchłaniany w taki sam sposób, jak materiał, z którego wykonuje się szwy chirurgiczne. Stężenie w surowicy mierzone w ciągu 1 godziny wynosi 676 pg/ml. Oznaczalne stężenie leuproreliny w surowicy utrzymuje się przez ponad 1 miesiąc. Po dwóch wstrzyknięciach implantu Leuprostin, wykonanych w odstępie 28 dni, oznaczalne stężenie leuproreliny stwierdzane jest do 67 dni po pierwszym wstrzyknięciu. Objętość dystrybucji leuproreliny u mężczyzn wynosi 36 litrów; całkowity klirens ma wartość 139,6 ml/min. W niektórych przypadkach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stwierdzano większe stężenia leuproreliny. Z kolei u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stężenia leuproreliny były mniejsze. Wydaje się, że obserwacje te nie mają istotnego znaczenia klinicznego.

- Paliatywne leczenie pacjentów z zaawansowanym, hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.
- Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym, hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego w połączeniu z radioterapią i po radioterapii.
- Leczenie w połączeniu z radioterapią hormonozależnego raka ograniczonego do gruczołu krokowego u pacjentów z umiarkowanym i dużym ryzykiem.

Zalecaną dawką jest pojedyncza dawka leuproreliny raz w miesiącu. W wyjątkowych przypadkach po drugim podaniu można opóźnić kolejną dawkę produktu leczniczego o maksymalnie 2 tygodnie, zazwyczaj bez zmniejszenia skuteczności działania terapeutycznego u większości pacjentów.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

<p>Przeciwwskazania</p> <p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p><i>Szczególne grupy pacjentów</i></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a także u pacjentów w podeszłym wieku modyfikacja dawki nie jest konieczna.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Stosowanie produktu Leuprostin u dzieci i młodzieży jest przeciwwskazane.</p> <p>Leuprostin można stosować w połączeniu z radioterapią w neoadjuwantowym lub adjuwantowym leczeniu miejscowo zaawansowanego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego, a także raka ograniczonego do gruczołu krokowego u pacjentów z umiarkowanym i dużym ryzykiem.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Jeden implant wstrzykuje się podskórną w przednią ścianę jamy brzusznej. Przed wstrzyknięciem można zastosować lek miejscowo znieczulający. Zaleca się wdrożenie wspomagającego leczenia antyandrogenem na około 5 dni przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Leuprostin</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inne analogi LHRH (gonadoliberyny).</p> <p>Potwierdzony brak zależności raka od działania hormonów.</p> <p>Stosowanie implantu Leuprostin jest przeciwwskazane u kobiet i u dzieci.</p> <p>Stan pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należy uważnie monitorować. U pacjentów leczonych agonistami LHRH (agonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę), takimi jak leuprorelina, istnieje zwiększone ryzyko depresji (również ciężkiej). Pacjentów należy poinformować o takim zagrożeniu i w razie wystąpienia objawów zastosować właściwe leczenie. Obserwowano reakcje alergiczne i anafilaktyczne, w tym reakcje miejscowe (w miejscu wstrzyknięcia) i ogólnoustrojowe. Ze względu na krótkotrwałe zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy na początku leczenia, co może przemijająco nasilić objawy choroby, stan pacjentów z ryzykiem powikłań neurologicznych, przerzutów do kręgosłupa i zwężenia dróg moczowych należy w pierwszych tygodniach leczenia w miarę możliwości poddawać stałej kontroli, tak jak w wypadku pacjentów hospitalizowanych. Należy rozważyć dodatkowe podawanie odpowiedniego leku hamującego wydzielanie androgenów w początkowym etapie leczenia w celu złagodzenia możliwych następstw początkowego zwiększenia stężenia testosteronu i nasilenia objawów klinicznych. Powodzenie leczenia należy oceniać w regularnych odstępach czasu (zwłaszcza w razie oznak postępu choroby mimo odpowiedniego leczenia) przez badanie kliniczne (palpacyjne badanie per rectum gruczołu krokowego, badanie ultrasonograficzne, densytometrię kości, tomografię komputerową) i kontrolowanie aktywności fosfataz i (lub) stężenia PSA oraz testosteronu w surowicy. Hipogonadyzm związany z długotrwałym leczeniem analogami LHRH i (lub) usunięciem jąder (orchidektomii) może prowadzić do osteoporozy ze zwiększonym ryzykiem złamań. Rozwój osteoporozy jest silniejszy po zabiegu orchidektomii (ze zwiększeniem stężenia kortyzolu) niż po podaniu analogów LHRH. U pacjentów obarczonych dużym ryzykiem wspomagające leczenie bisfosfonianem może zapobiec demineralizacji kości. U niektórych pacjentów leczonych analogami gonadoliberyny (ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i>, hormon uwalniający hormon luteinizujący - LHRH) notowano zmiany tolerancji glukozy. Podczas stosowania produktu leczniczego Leuprostin należy ściśle kontrolować stan pacjentów z cukrzycą. Leczenie antyandrogenowe może spowodować wydłużenie odstępu QT. U pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT w wywiadzie oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużyć odstęp QT, lekarz powinien ocenić przed rozpoczęciem stosowania produktu Leuprostin stosunek korzyści do ryzyka (włącznie z możliwością wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>).</p> <p>Określenie wskazania do stosowania i monitorowanie przebiegu długotrwałego leczenia powinni przeprowadzać lekarze z doświadczeniem w leczeniu guzów nowotworowych.</p>
	<p>Erleada® (apalutamid)</p>

10.3.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Leuprostin jest refundowany w warunkach polskich w ramach listy A1 - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 30/04/2019).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10.4 Charakterystyka komparatora – Diphereline (triptorelina)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Diphereline (triptorelina) z dnia 18 sierpnia 2015 (*ChPL Diphereline 2015*).

Tabela 34. Opis komparatora - Diphereline (triptorelina) (*ChPL Diphereline 2015*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Ipsen Pharma 65 Quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt Francja
	Numerы pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 4869
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	03.04.2000 r./13.06.2005 r./14.06.2006 r./11.12.2008 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	18.08.2015
	Grupa farmakoterapeutyczna	analogi gonadoliberyny; triptorelina
	Kod ATC	L02 AE 04
	Dostępne preparaty	Diphereline SR 3,75; 3,75 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań Diphereline SR 11,25; 11,25 mg; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Triptorelina jest syntetycznym decapeptydem (D-Trp-6-LHRH), analogiem naturalnego GnRH. Zastąpienie glicyny w pozycji 6 D-tryptofanem prowadzi do uzyskania silniejszego działania agonistycznego i większej oporności na rozkład enzymatyczny. W rzeczywistości w badaniach in vitro i in vivo uzyskano różne siły działania triptoreliny, w zależności od modelu eksperymentalnego do 100-krotnie wyższe od siły działania naturalnego neuropeptydu. Badania przeprowadzone na ludziach i zwierzętach wykazały, że po krótkiej fazie pobudzenia, trwającej około jednego tygodnia,

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

	<p>podawanie tryptoreliny wywiera hamujący wpływ na wydzielanie gonadotropin przez przysadkę mózgową, prowadząc w konsekwencji do zahamowania aktywności gonad. Efekt ten utrzymuje się przez cały czas stosowania leczenia. Dodatkowo obserwacje na zwierzętach wykazały, że tryptorelina wywiera bezpośredni wpływ na gonady poprzez zmniejszenie wrażliwości obwodowych receptorów GnRH.</p>
<p>Wskazanie</p>	<p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Po domięśniowym wstrzyknięciu tryptoreliny o przedłużonym uwalnianiu pierwszy szczyt stężenia leku obserwuje się w ciągu pierwszych 24 godzin dzięki początkowej fazie uwalniania czynnego składnika na powierzchni mikrosfer, a następnie występuje faza stałego uwalniania tryptoreliny ($C_{max} = 0,32 \pm 0,12$ ng/ml) przez co najmniej 28 dni. Biodostępność zawiesiny mikrosfer jest rzędu 53% w perspektywie jednego miesiąca. Drugie podanie tryptoreliny po 4 tygodniach determinuje profil farmakokinetyczny, który można bezpośrednio nałożyć na profil wynikający z pierwszego podania. Pierwsze podanie preparatu Diphereline SR o przedłużonym uwalnianiu powoduje początkowy wzrost stężenia LH i FSH we krwi i w konsekwencji wzrost stężenia gonadalnych hormonów steroidowych (testosteronu, dihydrotestosteronu i estrogenu). Następnie leczenie prowadzi do spadku stężenia gonadotropin w osoczu, co daje spadek wytwarzania gonadalnych hormonów steroidowych po około 2 – 3 tygodniach, do wartości, które w normalnych warunkach występują po chirurgicznej kastracji.</p> <p><u>Rak gruczołu krokowego:</u></p> <p>Leczenie raka gruczołu krokowego, kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego). Korzystny efekt leczenia jest bardziej wyraźniejszy i częstszy, jeśli pacjent nie otrzymał wcześniej żadnego innego leczenia hormonalnego.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Rak gruczołu krokowego</p> <p><u>Możliwe są dwa schematy dawkowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wstrzyknięcie podskórne Diphereline 0,1 mg o natychmiastowym uwalnianiu jeden raz dziennie przez kolejne 7 dni, a następnie jedno wstrzyknięcie domięśniowe Diphereline SR w dniu ósmym, co cztery tygodnie. • lub wstrzyknięcie domięśniowe Diphereline SR, co cztery tygodnie. <p>U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami opornym na kastrację, niepoddającym się leczeniu operacyjnemu, otrzymujących tryptorelinę oraz kwalifikujących się do leczenia inhibitorami biosyntezy androgenów, leczenie tryptoreliną powinno być kontynuowane.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na GnRH, jej analogi lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Ciąża i okres karmienia piersią.</p> <p>Przedwczesne GnRH-niezależne dojrzewanie płciowe.</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Stosowanie analogów GnRH może zmniejszać gęstość mineralną kości. U mężczyzn wstępne dane wskazują, że stosowanie bisfosfonianów w skojarzeniu z analogami GnRH może zmniejszyć utratę gęstości kości. Zachowanie szczególnej ostrożności jest konieczne u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka osteoporozy (np. przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie papierosów, długoterminowa terapia lekami zmniejszającymi gęstość mineralną kości, np. leki przeciwdrgawkowe lub kortykosteroidy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku osteoporozy, niedożywienie). Przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.</p> <p>W rzadkich przypadkach stosowanie analogów GnRH może ujawnić obecność wcześniej nierozpoznanego gruczolaka wywodzącego się z komórek</p>

gonadotropowych przysadki. U pacjentów tych może wystąpić udar przysadki, objawiający się nagłym bólem głowy, wymiotami, zaburzeniami widzenia i porażeniem mięśni oka.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego (z możliwymi przypadkami ciężkiej depresji) u pacjentów będących w trakcie leczenia agonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę, takich jak tryptorelina. Pacjentów należy odpowiednio poinformować i leczyć w zależności od występujących objawów. Pacjenci z depresją powinni być ściśle kontrolowani podczas terapii.

Rak gruczołu krokowego

Na początku leczenia tryptorelina, podobnie jak inne analogi GnRH, powoduje przemijający wzrost stężenia testosteronu w surowicy. W rezultacie w pierwszych tygodniach leczenia w izolowanych przypadkach okazjonalnie rozwijało się przemijające nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów raka gruczołu krokowego. W początkowej fazie leczenia należy rozważyć dodatkowe podanie odpowiedniego antyandrogeny, aby przełamać początkowy wzrost stężenia testosteronu w surowicy i nasilenie objawów klinicznych. U niewielkiej liczby pacjentów może dojść do przejściowego nasilenia podmiotowych i przedmiotowych objawów raka gruczołu krokowego (przejściowe zaostrzenie objawów nowotworu) i przejściowego nasilenia bólu związanego z chorobą nowotworową (ból związany z przerzutami), które można leczyć objawowo. Podobnie jak w przypadku innych analogów GnRH obserwowano izolowane przypadki ucisku (kompresji) rdzenia kręgowego lub niedrożności cewki moczowej. Jeżeli rozwinię się ucisk (kompresja) rdzenia kręgowego lub niewydolność nerek, należy wdrożyć standardowe leczenie, a w ekstremalnych przypadkach należy rozważyć wykonanie pilnej orchidektomii (wycięcie jądra). W pierwszych tygodniach leczenia wskazane jest staranne monitorowanie terapii, szczególnie u pacjentów z przerzutami do kręgosłupa, narażonych na ryzyko ucisku rdzenia kręgowego oraz u pacjentów z niedrożnością układu moczowego.

Po kastracji chirurgicznej tryptorelina nie indukuje dalszego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy. Długotrwała deprywacja androgeny, zarówno po obustronnej orchidektomii (wycięcie jądra), jak i po podaniu analogów GnRH, związana jest ze zwiększonym ryzykiem utraty masy kostnej i może prowadzić do osteoporozy oraz wzrostu ryzyka złamań kości. Deprywacja androgenowa może wydłużać odstęp QT. U pacjentów z występującym w wywiadzie wydłużeniem odstępu QT lub z czynnikami ryzyka jego wystąpienia, jak również u pacjentów otrzymujących leczenie towarzyszące, które może powodować wydłużenie odstępu QT, lekarz powinien oszacować stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, przed włączeniem produktu leczniczego Diphereline SR 3,75. Ponadto, w badaniach epidemiologicznych obserwowano, że u pacjentów może dojść do zmian metabolicznych (np. nietolerancja glukozy) lub może zwiększać się ryzyko choroby układu krążenia w czasie terapii z deprywacją androgeny. Jednakże prospektywne dane nie potwierdziły związku pomiędzy analogami GnRH i wzrostem śmiertelności z przyczyn sercowych. Pacjentów z dużym ryzykiem chorób metabolicznych i chorób układu krążenia należy starannie ocenić przed włączeniem leczenia i w odpowiedni sposób kontrolować w czasie terapii z deprywacją androgeny. Podawanie tryptoreliny w dawkach terapeutycznych powoduje supresję osi przysadkowo-gonadalnej. Normalna funkcja powraca zwykle po zaprzestaniu leczenia. Dlatego testy diagnostyczne gonadalnej funkcji przysadki w czasie leczenia i po zaprzestaniu terapii za pomocą analogów mogą być mylące.

Należy stosować się ściśle do zaleceń lekarza i nie przerywać leczenia bez konsultacji z lekarzem.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego
bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10.4.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Diphereline jest refundowany w warunkach polskich w ramach listy A1 - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 30/04/2019).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10.5 Charakterystyka komparatora – Firmagon (degareliks)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Firmagon (degareliks) z dnia 3 sierpnia 2018 r. (*ChPL Firmagon 2018*).

Tabela 35. Opis komparatora – Firmagon (degareliks) (*ChPL Firmagon 2018*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Ferring Pharmaceuticals A/S Kay Fiskers Plads 11 DK-2300 Copenhagen S Dania Tel: +45 88 33 88 34
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/08/504/001 EU/1/08/504/003
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 /02/2009 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19/09/2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	3 sierpień 2018 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze
Kod ATC		L02BX02
Dostępne preparaty		FIRMAGON 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań FIRMAGON 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<u>Mechanizm działania</u> Degareliks jest wybiórczym antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH), kompetywnie i odwracalnie wiążącym się z receptorami GnRH przysadki mózgowej, tym samym zmniejszając szybko uwalnianie gonadotropin, hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH), zmniejszając przez to wydzielanie testosteronu (T) przez jądra. Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i reaguje na leczenie, które eliminuje źródło androgenów. W przeciwieństwie do agonistów GnRH, antagoniści GnRH nie powodują gwałtownego zwiększenia stężenia

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

LH z występującym następnie gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu (pobudzeniem guza) i możliwym zaostrzeniem objawów po rozpoczęciu leczenia.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu 240 mg degareliksu o stężeniu 40 mg/ml pacjentom z rakiem gruczołu krokowego w kluczowym badaniu CS21, AUC₀₋₂₈ wynosiło 635 (602-668) dzień*ng/ml, C_{max} wynosiło 66,0 (61,0-71,0) ng/ml i występowało przy t_{max} wynoszącym 40 (37-42) godziny. Średnie najniższych wartości wynosiły około 11-12 ng/ml po dawce początkowej i 11-16 ng/ml po dawce podtrzymującej 80 mg o stężeniu 20 mg/ml. C_{max} stężenie degareliksu w surowicy zmniejsza się w sposób dwufazowy ze średnim końcowym okresem półtrwania (t_{1/2}) wynoszącym 29 dni dla dawki podtrzymującej. Długi okres półtrwania po podaniu podskórnym jest konsekwencją bardzo powolnego uwalniania degareliksu z dawki zmagazynowanej w miejscu(ach) wstrzyknięcia. Stężenie substancji czynnej w roztworze do wstrzykiwań ma wpływ na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego. A zatem C_{max} i biodostępność mają tendencję do zmniejszania się wraz ze zwiększającym się stężeniem dawki, podczas gdy okres półtrwania jest zwiększony. Z tego powodu nie należy stosować innych stężeń dawki niż zalecane.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji u zdrowych dorosłych mężczyzn wynosi około 1 l/kg. Wiązanie z białkami osocza szacowane jest na około 90%.

Metabolizm

Degareliks podlega procesowi zwykłej degradacji białkowej podczas przejścia przez układ wątrobowo-żółciowy i jest wydalany głównie w postaci fragmentów peptydów z kałem. Po podaniu podskórnym nie wykryto w próbkach osocza żadnych istotnych metabolitów. Badania in vitro wykazały, że degareliks nie jest substratem układu enzymatycznego CYP450.

Eliminacja

U zdrowych mężczyzn około 20-30% pojedynczej, podanej dożylnie dawki wydalane jest z moczem, co wskazuje, że 70-80% jest wydalane przez układ wątrobowo-żółciowy. Klirens degareliksu, podawanego dożylnie w pojedynczych dawkach (0,864-49,4 µg/kg mc.) zdrowym dorosłym mężczyznom, wynosił 35-50 ml/h/kg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Tylko około 20-30% podanej dawki degareliksu jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej. Analiza populacyjna danych farmakokinetycznych z badania potwierdzającego III fazy wykazała, że klirens degareliksu u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest zmniejszony o około 23% i dlatego u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie zaleca się modyfikacji dawki. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są niewystarczające i dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki degareliksu u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie stwierdzono oznak zwiększonego narażenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie

Wskazanie	byli badani i dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów.	
	Firmagon jest antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) wskazanym w leczeniu dorosłych pacjentów płci męskiej z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.	
Dawkowanie i sposób podawania	Dawkowanie	
	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca – podawanie raz w miesiącu
	240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde	80 mg podawane jako jedno wstrzyknięcie podskórne
	Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać miesiąc po podaniu dawki początkowej. Działanie terapeutyczne degareliksu należy monitorować za pomocą parametrów klinicznych i stężeń antygeny gruczołu krokowego (PSA) w surowicy krwi. Badania kliniczne wykazały, że supresja testosteronu (T) występuje natychmiast po podaniu dawki początkowej. U 96% pacjentów stężenie testosteronu w surowicy krwi odpowiadające poziomowi kastracji ($T \leq 0,5$ ng/ml) wystąpiło po trzech dniach, a u 100% pacjentów - po miesiącu. Długotrwałe leczenie dawką podtrzymującą, trwające do 1 roku, wskazuje, że u 97% pacjentów występuje trwała supresja testosteronu ($T \leq 0,5$ ng/ml). Jeśli reakcja kliniczna pacjenta wydaje się nie być optymalna, należy potwierdzić, że stężenia testosteronu w surowicy krwi pozostają na wystarczająco niskim poziomie. Degareliks nie wywołuje gwałtownego zwiększenia stężenia testosteronu, więc nie ma konieczności podawania antyandrogeny w celu ochrony przed nagłym zwiększeniem stężenia testosteronu na początku leczenia.	
	Szczególne grupy pacjentów	
	<i>Pacjenci w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek</i>	
	Nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie uczestniczyli w badaniach klinicznych i dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność.	
	<i>Dzieci i młodzież</i>	
	Nie ma odpowiedniego stosowania produktu Firmagon u dzieci i młodzieży w leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.	
	Sposób podawania	
	Produkt Firmagon przed podaniem należy rozpuścić. W celu zapoznania się z instrukcją dotyczącą rozpuszczania i podawania. Firmagon przeznaczony jest WYŁĄCZNIE do podawania podskórnego. Nie podawać dożylnie. Podanie domięśniowe nie jest zalecane, ponieważ nie było ono przedmiotem badań. Firmagon podaje się w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicy brzucha. Miejsce wstrzyknięcia należy okresowo zmieniać. Wstrzyknięcia należy dokonywać w miejscach, które nie będą narażone na uciskanie, tzn. z dala od miejsca przylegania paska i z dala od żeber.	
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	

	<p><u>Wpływ na odstęp QT (QTc)</u></p> <p>Długotrwały brak androgenów może spowodować wydłużenie odstępu QT. W badaniu potwierdzającym, porównującym Firmagon z leuproreliną, przeprowadzono okresowe (co miesiąc) badania elektrokardiograficzne (EKG); w obu grupach stwierdzono odstęp QT (QTc) większy niż 450 milisekund u około 20% pacjentów, a większy niż 500 milisekund u 1% pacjentów leczonych degareliksem i u 2% pacjentów leczonych leuproreliną. Produktu Firmagon nie badano u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono skorygowany odstęp QT powyżej 450 milisekund, u których stwierdzono w wywiadzie lub występujące aktualnie czynniki ryzyka dotyczące częstoskurczu typu <i>torsades de pointes</i>, ani u pacjentów otrzymujących równocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT. Dlatego też u tych pacjentów konieczne jest gruntowne oszacowanie stosunku korzyści do ryzyka dla produktu Firmagon. Szczegółowe badanie dotyczące odstępu QT wykazało, że degareliks nie miał istotnego wpływu na odstęp QT (QTc).</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności wątroby nie byli zakwalifikowani do długoterminowych badań klinicznych degareliksu. Obserwowano lekkie, przemijające zwiększenie aktywności ALAT i AspAT, bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny i bez objawów klinicznych. U pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się kontrolowanie czynności wątroby w trakcie leczenia. Farmakokinetykę degareliksu badano po dożylnym podaniu pojedynczej dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Degareliksu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego należy zachować ostrożność.</p> <p><u>Nadwrażliwość</u></p> <p>Degareliksu nie badano u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie ciężkiej nieleczonej astmy, reakcji anafilaktycznych, ciężkiej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.</p> <p><u>Zmiany gęstości kości</u></p> <p>W piśmiennictwie medycznym istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości kości u mężczyzn, którzy przebyli zabieg usunięcia jąder i u mężczyzn, którzy byli leczeni agonistą GnRH. Można przewidywać, że długie okresy supresji testosteronu u mężczyzn będą miały wpływ na gęstość kości. Gęstości kości nie mierzono podczas leczenia degareliksem.</p> <p><u>Tolerancja glukozy</u></p> <p>U mężczyzn, którzy przebyli zabieg usunięcia jąder lub którzy byli leczeni agonistą GnRH stwierdzano zmniejszenie tolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą, u których stosowana jest blokada androgenowa, może być konieczne częstsze kontrolowanie stężenia glukozy, ze względu na możliwość rozwoju lub nasilenia się cukrzycy. Nie badano wpływu degareliksu na stężenia insuliny i glukozy.</p> <p><u>Choroby sercowo-naczyniowe</u></p> <p>W literaturze medycznej istnieją doniesienia o chorobach sercowo-naczyniowych, takich jak udar niedokrwienny i zawał mięśnia sercowego, u pacjentów leczonych blokadą androgenową. Dlatego należy brać pod uwagę wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</p>	<p>bd.</p>

10.5.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Firmagon (degarelik) jest refundowany w warunkach polskich w ramach listy A1 - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 30/04/2019).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10.6 Charakterystyka komparatora – Xtandi (enzalutamid)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) z dnia 25.01.2019 r. (*ChPL Xtandi 2019*). Tabela 36. Opis komparatora - Xtandi (enzalutamid) (*ChPL Xtandi 2019*).

Tabela 37. Opis komparatora - Xtandi (enzalutamid) (*ChPL Xtandi 2019*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/846/001
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwiec 2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 luty 2018
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	25.01.2019 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny
	Kod ATC	L02BB04
	Dostępne preparaty	Xtandi – 40 mg kapsułki miękkie
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u> Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzenie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórki-

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

wym i związania z DNA. Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, a tym samym blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.

Działania farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym 3. fazy (AFFRIM) w grupie pacjentów, u których leczenie docetakselem było nieskuteczne, u 54% pacjentów leczonych enzalutamidem, w odniesieniu do wartości początkowych, odnotowano zmniejszenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. *Prostate-Specific Antigen*, PSA) przynajmniej o 50% w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów placebo. W innym badaniu klinicznym 3. fazy (PREVAIL) w grupie pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazywali znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitego PSA (zdefiniowany jako $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, 78,0% w porównaniu do 3,5% (różnica = 74,5%, $p < 0,0001$). W badaniu klinicznym 2. fazy (TERRAIN) w grupie pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazywali znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitego PSA (zdefiniowany jako $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych), w porównaniu z pacjentami leczonymi bikalutamidem, 82,1% w porównaniu do 20,9% (różnica = 61,2%, $p < 0,0001$). W badaniu z pojedynczym ramieniem (9785-CL-0410), z udziałem pacjentów leczonych wcześniej co najmniej przez 24 tygodnie abirateronem (dodatkowo przyjmowali prednizon), u 22,4% pacjentów wystąpiło $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia PSA w odniesieniu do wartości początkowych. Zgodnie z wcześniejszą historią leczenia chemioterapią, wyniki u pacjentów ze zmniejszonym stężeniem PSA o $\geq 50\%$ proporcjonalnie wyniosły 22,1% i 23%, odpowiednio dla grup pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii lub ją otrzymali. W badaniu klinicznym MDV3100-09 (STRIVE) dotyczącym CRPC bez przerzutów i z przerzutami, u pacjentów otrzymujących enzalutamid zaobserwowano istotnie większy całkowity odsetek potwierdzonej odpowiedzi PSA (zdefiniowanej jako zmniejszenie stężenia wyjściowego o $\geq 50\%$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi bikalutamid: 81,3% w porównaniu z 31,3% (różnica = 50,0%, $p < 0,0001$). W badaniu klinicznym MDV3100-14 (PROSPER) dotyczącym CRPC bez przerzutów, u pacjentów otrzymujących enzalutamid zaobserwowano istotnie większy odsetek potwierdzonej odpowiedzi PSA (zdefiniowanej jako zmniejszenie stężenia wyjściowego o $\geq 50\%$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo: 76,3% w porównaniu z 2,4% (różnica = 73,9%, $p < 0,0001$).

Właściwości farmakokinetyczne

Enzalutamid słabo rozpuszcza się w wodzie. Jego rozpuszczalność zwiększa się pod wpływem makrogolicerydów kaprylokapronianów, które są emulgatorami powierzchniowymi. W badaniach nieklinicznych absorpcja enzalutamidu była większa, jeśli rozpuszczono go w makrogolicerydach kaprylokapronianów. Farmakokinetykę enzalutamidu oceniano u pacjentów z rakiem prostaty i u zdrowych mężczyzn. Po jednorazowym podaniu doustnym średni okres półtrwania w fazie końcowej ($t_{1/2}$) enzalutamidu wynosi 5,8 dnia (zakres od 2,8 do 10,2 dnia). Stan stacjonarny osiąga on po około jednym miesiącu. Enzalutamid podawany codziennie, doustnie kumuluje się około 8,3-krotnie w porównaniu do pojedynczej dawki. Wahania stężeń w osoczu są niewielkie (stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego wynosił 1,25). Enzalutamid jest usuwany z organizmu głównie w wyniku metabolizmu w wątrobie, z wytworzeniem aktywnego metabolitu, który jest tak samo aktywny jak enzalutamid i znajduje się w krążeniu w stężeniu zbliżonym do stężenia enzalutamidu w osoczu.

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) enzalutamidu obserwuje się 1 do 2 godzin po podaniu. W oparciu o badania bilansu masy, wartość absorp-

cji enzalutamidu po podaniu doustnym określono na przynajmniej 84,2%. Enzalutamid nie jest substratem nośnika błonowego glikoproteiny P (P-gp) lub BCRP. W stanie stacjonarnym, średnia wartość C_{max} enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu wynosi odpowiednio 16,6 µg/ml (23% współczynnika zmienności [CV]) oraz 12,7 µg/ml (30% CV). Pokarm nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wielkość absorpcji. W badaniach klinicznych produkt Xtandi podawano niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V/F) enzalutamidu u pacjentów po pojedynczym podaniu doustnym wynosi 110 L (29% CV). Objętość dystrybucji enzalutamidu jest większa niż objętość całkowitej wody w organizmie, co wskazuje na obszerną dystrybucję pozanaczyniową. Badania na gryzoniach wskazują, że enzalutamid i jego aktywny metabolit mogą przenikać przez barierę krew-mózg. Enzalutamid wiąże się w 97% do 98% z białkami osocza, głównie albuminami. Aktywny metabolit wiąże się w 95% z białkami osocza. Enzalutamid i inne produkty lecznicze wiążące się w wysokim stopniu z białkami (warfaryna, ibuprofen i kwas salicylowy) nie wypierają się wzajemnie z połączeń białkowych w warunkach *in vitro*.

Metabolizm

Enzalutamid jest w znacznym stopniu metabolizowany. W osoczu ludzkim występują dwa główne metabolity: N-desmetyloenzalutamid (aktywny metabolit) oraz pochodna kwasu karboksylowego (nieaktywny metabolit). Enzalutamid jest metabolizowany z udziałem cytochromu CYP2C8 i w mniejszym stopniu cytochromu CYP3A4/5. Obydwa odgrywają rolę w tworzeniu aktywnego metabolitu. W warunkach *in vitro* N-desmetyloenzalutamid jest metabolizowany do metabolitu kwasu karboksylowego przez karboksyloesterazę 1, która również odgrywa mniejszą rolę w metabolizmie enzalutamidu do metabolitu kwasu karboksylowego. N-desmetyloenzalutamid nie był metabolizowany przez CYP w warunkach *in vitro*. W warunkach klinicznych, enzalutamid jest silnym induktorem CYP3A4, umiarkowanym induktorem CYP2C9 oraz CYP2C19, nie wykazuje natomiast klinicznie istotnego wpływu na CYP2C8.

Eliminacja

Średni klirens (CL/F) enzalutamidu u pacjentów mieści się w zakresie od 0,520 do 0,564 l/h. Po doustnym podaniu enzalutamidu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C, 84,6% substancji radioaktywnej wykryto po 77 dniach po podaniu dawki, 71% wykryto w moczu (głównie w postaci nieaktywnego metabolitu, ze śladowymi ilościami enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu), 13,6% w kale (0,39% dawki w postaci niezmienionego enzalutamidu). Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid nie jest substratem dla nośników OATP1B1, OATP1B3 lub OCT1 i N-desmetyloenzalutamid nie jest substratem dla P-gp lub BCRP. Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid i jego główne metabolity nie hamują następujących nośników w klinicznie istotnych stężeniach: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 lub OAT1.

Liniowość

Nie zaobserwowano większych odchyłeń od liniowości w zakresie dawki od 40 do 160 mg. Wartości C_{min} w stanie stacjonarnym enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu u pojedynczych pacjentów pozostały stałe w czasie trwającej ponad rok ciągłej terapii, demonstrując liniowość farmakokinetyki po osiągnięciu stanu stacjonarnego.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań enzalutamidu w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów, u których stężenie kreatyniny w osoczu wynosiło > 177 µmol/l (2 mg/dl) wyłączono z badań klinicznych. Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych wynika, że u pacjentów, u których wartości klirensu kreatyniny (ang. *calculated creatinine clearance*, CrCL) wynoszą ≥ 30 ml/min (obliczone wg wzoru Cockcrofta i Gaulta) nie ma konieczności dostosowania dawki. Enzalutamidu nie badano w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (CrCL < 30 ml/min) lub w krańcowym stadium choroby nerek. Należy zachować ostrożność w trakcie leczenia tych pacjentów. Jest mało prawdopodobne, aby enzaluta-

	<p>mid można było w znaczącym stopniu usunąć w drodze doraźnej hemodializy lub ciągłej, ambulatoryjnej dializy otrzewnowej.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby nie miały wyraźnego wpływu na całkowitą ekspozycję na enzalutamid lub na jego aktywny metabolit. Jednakże u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania enzalutamidu zwiększył się dwukrotnie w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej (10,4 dnia w porównaniu do 4,7 dnia), co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Farmakokinetykę enzalutamidu badano u pacjentów z początkowymi łagodnymi (N = 6), umiarkowanymi (N = 8) lub ciężkimi (N = 8) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh) oraz u 22 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w dobranej grupie kontrolnej. Po pojedynczym podaniu doustnym 160 mg enzalutamidu, wartości AUC i C_{max} enzalutamidu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększyły się odpowiednio o 5% i 24%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 29% a C_{max} zmniejszyło się o 11% a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 5% natomiast C_{max} zmniejszyło się o 41% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej. W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC i C_{max} u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększyły się odpowiednio o 14% i 19%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 14% a C_{max} zmniejszyło się o 17% a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 34% natomiast C_{max} zmniejszyło się o 27% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej.</p> <p>Rasa</p> <p>Większość pacjentów w kontrolowanych badaniach klinicznych (> 74%) było rasy kaukaskiej. W oparciu o dane farmakokinetyczne z badań, w których udział wzięli japońscy i chińscy pacjenci z rakiem gruczołu krokowego, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w ekspozycji w tych populacjach. Brak wystarczających danych do oceny potencjalnych różnic w farmakokinetyce enzalutamidu u innych ras.</p> <p>Pacjenci w wieku podeszłym</p> <p>Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych pacjentów w podeszłym wieku wynika, że wiek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę enzalutamidu.</p> <ul style="list-style-type: none">■ Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w: leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i>, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn; leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia depriacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana; leczeniu opornego CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby. <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). W przypadku pominięcia przyjęcia produktu Xtandi o zwykłej porze, przepisana dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3. lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2. Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione,</p>
Wskazanie	
Dawkowanie i sposób podawania	

	<p>zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg) Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8 Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę enzalutamidu do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie enzalutamidu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh). Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Brak istotnego zastosowania enzalutamidu u dzieci i młodzieży we wskazaniu leczenia CRPC u dorosłych mężczyzn.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Xtandi stosuje się doustnie. Kapsułek miękkich nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, lecz należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p><u>Ryzyko napadu drgawkowego</u></p> <p>Stosowanie enzalutamidu powiązane z występowaniem napadów drgawkowych. Decyzję o kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których wystąpił napad drgawkowy należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.</p> <p><u>Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących Xtandi rzadko zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i>, PRES). PRES jest rzadko występującym, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, w którym objawy, takie jak: drgawki, ból głowy, splątanie, ślepotę 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.</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p>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 nośników, jeżeli ich dzia-</p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów</p>

łanie 4 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 enzalutamidu, 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 przebyłym 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 deprawacją androgenów może wydłużyć 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, objawiającą się m.in. wysypką lub obrzękiem twarzy, języka, warg lub gardła

Leczenie enzalutamidem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10.6.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Xtandi jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (MZ 30/04/2019).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10.7 Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące komparatorów refundowanych w warunkach polskich w ramach leczenia raka gruczołu krokowego. W Polsce finansowaniem ze środków publicznych objęte są preparaty zaliczane do terapii deprivacji androgenów (ADT) (goserelina, leuprorelina, triptorelina oraz degareliks) wskazane w leczeniu raka gruczołu krokowego oraz enzalutamid refundowany w ramach programu lekowe B.56.

Tabela 38. Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego z listy A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 30/04/2019).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	491,11	515,67	540,46	540,46	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	8,96
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	156,00	163,80	180,40	180,40	<2>Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	3,20
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	156,00	163,80	180,40	180,40	<1>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do		ryczałt	3,20

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
							kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli			
<i>Goserelinum</i>	Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	155,95	163,75	180,35	180,35	<1>Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty; <2>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	3,20
<i>Goserelinum</i>	Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10,8 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	467,86	491,25	516,04	516,04	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	8,96
<i>Goserelinum</i>	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	232,20	243,81	260,41	180,40	<2>Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty;	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	83,21

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Goserelinum</i>	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	232,20	243,81	260,41	180,40	<1>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli		ryczałt	83,21
<i>Goserelinum</i>	Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	773,63	812,31	837,10	541,20	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	304,86
<i>Leuprorelinum</i>	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	598,18	628,09	653,74	579,86	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	83,48
<i>Leuprorelinum</i>	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	1128,73	1185,17	1224,00	1159,71	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	83,49

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Leuprorelinum</i>	Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 7.5 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	255,73	268,52	285,41	193,29	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	95,32
<i>Leuprorelinum</i>	Leuprostin, implant, 3.6 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	190,08	199,58	216,47	193,29	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	26,38
<i>Leuprorelinum</i>	Leuprostin, implant, 5 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	517,21	543,07	568,73	568,73	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	9,60
<i>Triptorelinum</i>	Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	559,44	587,41	613,07	579,86	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	42,81

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wstrzykiwań, 11.25 mg									
<i>Triptorelinum</i>	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	270,00	283,50	300,10	180,40	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	122,90
<i>Triptorelinum</i>	Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0.1 mg/ml	69.2, Leki stosowane w terapii hormonalnej – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	156,60	164,43	181,04	181,04	Desensybilizacja przysadki mózgowej i zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników - refundacja do 3 cykli	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	3,20
<i>Degarelixum</i>	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	237.0, Leki przeciwnowotworowe - antagoniści hormonów i leki zbliżone - degareliks	1250,41	1312,93	1357,61	1357,61	Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego		ryczałt	9,48

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	237.0, Leki przeciwnowotworowe - antagoniści hormonów i leki zbliżone - degareliks	410,90	431,45	454,74	454,74	Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego		ryczałt	3,20

Tabela 39. Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego z listy B. Leki dostępne w ramach programu lekowego (MZ 30/04/2019).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Enzalutamidum	Xtandi, kapsułka miękka, 40 mg	1168.0, Enzalutamid	13296,96	13961,81	13961,81	B.56.	bezpłatny	0

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10.8 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 40. Program lekowy "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)" (MZ 30/04/2019).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; 3) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt 4); 4) progresja choroby określona na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec warto- 	<p>1. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>2. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie</p>	<p>1. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa, lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu. <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące; 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące lecze-

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>ści wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml</p> <p>lub</p> <p>b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>5) stopień złośliwości wg sumy Gleasona <8 określony na podstawie badania histopatologicznego;</p> <p>6) nieleczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości);</p> <p>7) stan sprawności 0 według klasyfikacji WHO;</p> <p>8) wiek powyżej 18. roku życia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p>	<p>nia, a następnie co miesiąc;</p> <p>4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>5) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.</p>
<p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p>	<p>3. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą niezależnie od posiłku.</p>	<p>2. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;</p> <p>2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia;</p> <p>3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej);</p> <p>4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>5) oznaczenie stężenia PSA.</p>
<p>1.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <p>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh);</p> <p>3) aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnej zakre-</p>	<p>W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p>	<p>2.2 Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <p>1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni;</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>su normy;</p> <p>4) stężenie potasu poniżej dolnej granicy normy;</p> <p>5) wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego powyżej 7 dni;</p> <p>6) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;</p> <p>7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</p> <p>8) rozpoznanie drobnokomórkowego raka stercza.</p> <p>1.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> - progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany) <p>lub</p>	<p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2. Maksymalna przerwa w podawaniu leku nie może być dłuższa niż 8 tygodni. Następnie należy wznowić stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p>U chorych nie poddanych obustronnej orchiektomii należy kontynuować terapię farmakologiczną, której celem jest uzyskanie kastracji.</p> <p>4. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>4.1. Lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq/kg mc.</p> <p>4.2. Dawka leku nie może być modyfikowana.</p> <p>4.3. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych kolejna dawka leku może być podana z opóźnieniem, jednak nie może ono wynieść więcej niż 4 tygodnie.</p> <p>4.4. Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa powyżej jest:</p> <p>a) w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC;</p> <p>b) w przypadku toksyczności innych niż hematologiczne: działanie powinno zmniejszyć się do stopnia 2 wg CTC w przypadku działań żołądkowo-jelitowych lub stopnia 3 wg CTC w przypadku pozostałych dzia-</p>	<p>2) obrazowanie w zależności od badania wykonane przy kwalifikacji;</p> <p>3) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc;</p> <p>4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>5) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.</p> <p>3. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) histologiczne potwierdzenie rozpoznania raka gruczołu krokowego;</p> <p>2) oznaczenie aktywności ALAT, AspAT i stężenia bilirubiny w surowicy, albumin, INR, oznaczenie stężenia wapnia w surowicy;</p> <p>3) oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>4) oznaczenie stężenia testosteronu;</p> <p>5) oznaczenie stężenia PSA;</p> <p>6) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonywana w ciągu ostatnich 6 miesięcy);</p> <p>7) badania obrazowe (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny): klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy.</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>- wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych)</p> <p>lub</p> <p>- pogorszenie sprawności pacjenta (wg Klasyfikacji WHO) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie,</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml, • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym <p>lub</p> <p>b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p>	<p>łań;</p> <p>c) w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli zaopatrzenie pacjenta nie spowoduje opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie;</p> <p>w przypadku złamania kostnego, do którego dojdzie w trakcie leczenia, podanie kolejnej dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania.</p>	<p>1) ocena stanu klinicznego;</p> <p>2) badanie poziomu testosteronu co 3 miesiące;</p> <p>3) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni;</p> <p>4) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub w przypadku wskazań klinicznych (w przypadku podejrzenia progresji w postaci nowych ognisk stwierdzanych w pierwszym badaniu w trakcie leczenia konieczne jest wykonanie badania kontrolnego po kolejnych ≥ 6 tygodniach);</p> <p>5) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej i wyjściowej lokalizacji przerzutów, badania oceniające odpowiedź wg RECIST (z wyjątkiem scyntygrafii kości) powinny być wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące.</p> <p>4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) badania laboratoryjne wykonuje się maksymalnie na 2 tygodnie przed kwalifikacją do programu, badania obrazowe (z wyjątkiem scyntygrafii) na 2 miesiące przed kwalifikacją do programu, scyntyografię wykonuje się maksymalnie na 3 miesiące przed kwalifikacją pacjenta do programu.</p> <p>2) w ramach kwalifikacji pacjenta do programu wyko-</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego); 2) w stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt 3 poniżej); 3) z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 4) w stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO; 5) w wieku powyżej 18. roku życia. 		<p>nuje się następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie stężenia PSA, c) oznaczenie w surowicy stężenia: bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, testosteronu, d) oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), e) scyntygrafia kości, f) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy, g) rtg lub tomografia komputerowa klatki piersiowej. <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w ramach monitorowania leczenia w programie każdorazowo przed podaniem kolejnej dawki leku wykonuje się następujące badania: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem, b) oznaczenie w surowicy stężenia bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, c) oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), 2) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni; 3) po zakończeniu leczenia w programie, w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki leku, jednorazowo wykonuje się badania określone w

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci dotychczas leczenia z zastosowaniem octanu abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem, że zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej przed 1 stycznia 2014 r. oraz przed rozpoczęciem leczenia nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>2.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>2.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh); 3) aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy; 4) wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego; 5) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; 5) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu. 		<p>pkt 1);</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) inne badania w razie wskazań klinicznych, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego. <p>5. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; <p>przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

2.4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:
 - progresja kliniczna:
 - progresja bólu określona jako włączenie nowego opioиду na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany)
 - lub
 - wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych)
 - lub
 - utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (wg klasyfikacji WHO);
 - progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym, <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST; <p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p> <p>3. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>3.1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek: 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego; 3) stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl, tj. wynoszące mniej niż 1,7 nmol/l); 4) stan sprawności 0-1 według ECOG; 5) progresja choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu, definiowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów, określonych w lit. a-c: <ol style="list-style-type: none"> a) wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych w co najmniej tygodniowych odstępach. Minimalny wzrost 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej >2 ng/ml,
- b) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST,
 - c) wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości wg Prostate Cancer Working Group 2 (pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości).

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

3.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

- 1) nadwrażliwość na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child – Pugh);
- 3) choroby układu sercowo-naczyniowego: zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub niestabilna dusznica bolesna (w ostatnich 3 miesiącach), lub niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA, lub istotne i niekontrolowane zaburzenia rytmu, lub przewodnictwa serca (w tym QTcF > 470 ms), lub nieleczone albo niepoddające się leczeniu znaczne nadciśnienie tętnicze;

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

- 4) dziedziczna nietolerancja fruktozy;
- 5) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu;
- 6) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia.

3.3. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o zakończeniu leczenia świadczeniobiorcy w programie, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

3.4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie stosowania enzalutamidu zdefiniowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów, podanych w punktach a - c:
 - a) wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych w co najmniej tygodniowych odstępach. Minimalny wzrost stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do nadiru i wynosi w wartościach bezwzględnych przynajmniej 5 ng/ml,
 - b) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST,
 - c) wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości wg Prostate Cancer Working Group 2 (pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości; w przypadku ich stwierdzenia w pierwszym badaniu w trakcie leczenia dodatkowo konieczne jest stwierdzenie co najmniej 2 kolejnych nowych ognisk w kolejnej scyntygrafii wykonanej po co najmniej 6 tygodniach.);</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego; 4) rezygnacja świadczeniobiorcy. <p>4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>4.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) kastracyjne stężenie testosteronu (poniżej 50 ng/dl) w wyniku prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego (farmakologiczne 		

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>leczenie kastracyjne powinno być kontynuowane) lub</p> <p>3) po wykonanej kastracji chirurgicznej;</p> <p>3) progresja po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego (innych niż analogi LHRH) z powodu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w tym leczenie docetakselem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223. Jeśli pacjent przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223 przyjmował octan abirateronu z prednizolem/prednizolonem, należy zapewnić minimum 5 dniowy odstęp między podaniem ostatniej dawki octanu abirateronu z prednizolem/prednizolonem, a pierwszej dawki dichloru radu-223.</p> <p>Dopuszcza się zastosowanie dichloru radu-223 bez zastosowania wcześniejszych dwóch linii leczenia systemowego pod warunkiem braku możliwości zastosowania innej metody leczenia systemowego, co oznacza obecność przeciwwskazań medycznych;</p> <p>4) progresja nowotworu definiowana jest jako:</p> <p>a) wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 2 ng/ml</p>		

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> b) wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych; 5) potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości; 6) bóle kostne wymagające: <ul style="list-style-type: none"> a) stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego, lub b) paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223; 7) brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej; 8) stan sprawności ogólnej 0-2 według ECOG; 9) wiek pacjenta: 18 lat i powyżej; 10) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,0 \times 10^5/\text{mm}^3$, b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl; 11) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 1,5 GGN; 12) aktywność AspAT i AlAT mniejsze lub równe 2,5 GGN; 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- 13) stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5 GGN;
- 14) oczekiwany czas przeżycia dłuższy niż 6 miesięcy.

4.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie w programie obejmuje 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni, chyba że w oparciu o kryteria zakończenia udziału w programie, określone w pkt 4.4., zostanie podjęta decyzja o wyłączeniu pacjenta z programu.

4.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

Do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- 1) współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry);
albo wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji;
- 2) wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią, które nie ustępują w ciągu 4 tygodni od przerwania leczenia (z wyjątkiem utrzymującej się neuropatii);
- 3) leczenie z zastosowaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach tego pro-

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>gramu;</p> <p>4) jednoczesne stosowanie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analog LHRH);</p> <p>5) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagająca zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie dichlorkiem radu Ra-223 może zostać podjęte po skutecznym zakończeniu leczenia miejscowego);</p> <p>6) obecność przerzutów do mózgu niekontrolowanych leczeniem miejscowym;</p> <p>7) obecność co najmniej jednego z następujących schorzeń współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) niekontrolowana infekcja, b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA, c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, d) mielodysplazja szpiku; <p>8) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;</p> <p>9) obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania dichlorku radu Ra-223.</p>		

4.4. Kryteria zakończenia udziału w programie

Leczenie pacjenta w programie zostaje zakończone, jeżeli w trakcie tego leczenia wystąpi co najmniej jedno

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

z następujących kryteriów:

- 1) wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności hematologicznej tj. neutropenii lub trombocytopenii w stopniu 3 lub 4 wg CTC, utrzymujące się pomimo podjętego leczenia objawowego przez okres powyżej 14 dni
lub
utrzymywanie się pomimo podjętego leczenia objawowego innej toksyczności w stopniu 4 wg CTC przez okres powyżej 7 dni;
- 2) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego
- z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe;
- 3) pogorszenie stanu sprawności ogólnej o co najmniej 2 stopnie wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej;
- 4) progresja PSA rozumiana jako postępujące zwiększenie stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, z co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi być większa 5 ng/ml;
- 5) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;
- 6) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, która nie może zostać zaopatrzona miejscowo lub której zaopatrzenie wymagałoby opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie;

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

jakiegokolwiek inne poważne schorzenie, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia dichlorkiem radu Ra-223.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10.9 Wnioskowany program lekowy

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

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów



Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego
bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

10.10 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Korelacja pomiędzy częstością występowania raka gruczołu krokowego a wiekiem chorego w latach 2007-2011 (<i>Naeem Bashir 2015</i>).....	16
Tabela 2. Uproszczona klasyfikacja kliniczna TNM zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego (rewizja 8. z 2017 r.) (<i>Krzemieniecki 2018</i>).....	19
Tabela 3. Grupy rokownicze wg skali Gleasona (<i>Humphrey 2016, EAU 2019</i>).....	20
Tabela 4. Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężenia PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona (<i>Stelmach 2013</i>).....	21
Tabela 5. Definicje terminów stosowanych w kontekście pacjentów z rozpoznaniem CRPC.	22
Tabela 6. Grupy rokownicze dla nawrotu biochemicznego u chorych na miejscowego lub zaawansowanego raka gruczołu krokowego (<i>EAU 2019</i>).	24
Tabela 7. Wskaźniki zapadalności na raka gruczołu krokowego na świecie (<i>Rathkopf 2018</i>).....	26
Tabela 8. Zachorowalność i umieralność na raka gruczołu krokowego w latach 2007-2011 (<i>Naeem Bashir 2015</i>).	27
Tabela 9. Wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych w Polsce wśród chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego w latach 1999-2000 (<i>Wojciechowska 2017</i>).....	27
Tabela 10. Liczba zachorowań i zgonów na raka gruczołu krokowego w Polsce w 2006 roku z prognozą do 2025 roku (<i>Didkowska 2009</i>).....	28
Tabela 11. Liczba osób w Polsce spełniających wszystkie kryteria selekcji do programu lekowego B 56 tj. pacjentów z bezobjawowym mCPRC wg opinii ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji pacjentów (<i>Xtandi AWA 2017</i>).	29
Tabela 12. Dane liczbowe NFZ dotyczące osób z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C.61 (<i>Xtandi AWA 2017</i>).	29
Tabela 13. Szacowania 5-letnia częstość występowania nmCRPC w wybranych krajach europejskich (<i>Liede 2012</i>).	30
Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 (<i>ZUS 2019</i>).	31
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C61 (<i>ZUS 2019</i>).....	32
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem C61 wg ICD-10 (<i>ZUS 2019</i>).	33
Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C61 (<i>ZUS 2019</i>).....	34
Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania raka gruczołu krokowego (<i>NFZ 2019</i>).....	35
Tabela 19. Podział preparatów antyandrogenowych wraz z przykładami leków stosowanych w terapii raka gruczołu krokowego (<i>Crawford 2018</i>).....	40

Tabela 20. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej	51
Tabela 21. Opis ocenianej interwencji - Erleada (apalutamid) (<i>ChPL Erleada 2019</i>).....	58
Tabela 22. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Erleada (apalutamid).....	63
Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Xtandi (enzalutamid).....	68
Tabela 24. Kryteria PICOS.....	72
Tabela 25. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych krajowych (<i>EAU 2017</i>).....	77
Tabela 26. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019)</i>	78
Tabela 27. Klasyfikacja dowodów naukowych (<i>AWMF 2018</i>).....	78
Tabela 28. Klasyfikacja siły zaleceń <i>American Urological Association (AUA 2018)</i>	79
Tabela 29. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych krajowych (<i>HSE 2015</i>).....	80
Tabela 30. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych krajowych (<i>Abrams 2010</i>).....	80
Tabela 31. Opis komparatora – Reseligo (goserelina) (<i>ChPL Reseligo 2018</i>).....	85
Tabela 32. Opis komparatora – Eligard (leuprorelina) (<i>ChPL Eligard 2019</i>).....	90
Tabela 33. Opis komparatora – Leuprostin (leuprorelina) (<i>ChPL Leuprostin 2019</i>).....	95
Tabela 34. Opis komparatora - Diphereline (triptorelina) (<i>ChPL Diphereline 2015</i>).....	99
Tabela 35. Opis komparatora – Firmagon (degareliks) (<i>ChPL Firmagon 2018</i>).....	103
Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) z dnia 25.01.2019 r. (<i>ChPL Xtandi 2019</i>). Tabela 36. Opis komparatora - Xtandi (enzalutamid) (<i>ChPL Xtandi 2019</i>).	108
Tabela 37. Opis komparatora - Xtandi (enzalutamid) (<i>ChPL Xtandi 2019</i>).....	108
Tabela 38. Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego z listy A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (<i>MZ 30/04/2019</i>).....	115
Tabela 39. Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego z listy B. Leki dostępne w ramach programu lekowego (<i>MZ 30/04/2019</i>).....	120
Tabela 40. Program lekowy "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)" (<i>MZ 30/04/2019</i>).....	121
	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

Spis Wykresów

Wykres 1. Przebieg choroby do klinicznego nmCRPC (<i>Mateo 2019</i>).....	23
---	----

Piśmiennictwo

- Abrams 2010** Abrams P, Khoury S. International Consultation on Urological Diseases: Evidence-Based Medicine Overview of the Main Steps for Developing and Grading Guideline Recommendations. *Neurourology and Urodynamics*.2015;29:116–118.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Jevtana. 20 listopad 2018. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc> Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- AOTMiT 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Jevtana. 6 marzec 2019. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5951-49-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- AOTMiT 28/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia nr 28/2019 z dnia 28 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD-10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- AOTMiT 35/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 35/2019 z dnia 13 maja 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.
- AOTMiT 37/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.
- ASCO 2014** Basch E, Loblaw AD, Oliver TK. Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*.2014;32(30).
- ASCO 2017** Virgo KS, Basch E, Loblaw DA. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *Journal of Clinical Oncology*.2017;32(17).
- AUA 2018** Cookson MS, Roth BJ, Dahm P. American Urological Association (AUA) Guidelines, Castration – resistant prostate cancer: AUA Guidelines.
Dostęp on-line po adresem:
[https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-\(2013-amended-2018\)](https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-(2013-amended-2018)).
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- AUA 2018a** American Urological Association. Castration-resistant Prostate Cancer: AUA Guideline 2018.
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.

- AWMF 2019** AWMF. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 5.1 – Mai 2019.
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- AWMSG 2019** All Wales Medicines Strategy Group. Apalutamide (Erleada). Reference No. 2450.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2450>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Beaver 2018** Beaver JA, Kluetz PG, Pazdur R. Metastasis-free Survival - A New End Point in Prostate Cancer Trials. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2458-2460.
- Bodine 2017** Belderbos BPS, Wit de R, Oomen-de Hoop E. Prognostic factors in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel. *Oncotarget.* 2017;8(63):106468-106474.
- Borno 2019** Borno HT, Small EJ. Apalutamide and its use in the treatment of prostate cancer. *Future Oncol.* 2019;15(6):591-599.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- CADTH 2018** Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR expert review committee (pERC) final recommendation for apalutamide (erleada) for non-metastatic castration resistant prostate cancer) meeting: august 16, 2018 r.
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Cella 1993** Cella DF, Tulsy DS, Gray G. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: Development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(3):570-9.
- Chandrasekar 2015** Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer(CRPC).2015;4(3):365-380.
- ChPL Diphereline 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphereline z dnia 18 sierpnia 2015 r. Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- ChPL Eligard 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Eligard z dnia 8 stycznia 2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- ChPL Erleada 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada EMEA/H/C/004452 z dnia 19.03.2019 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>
Data ostatniego dostępu: 21.05.2019
- ChPL Firmagon 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Firmagon z dnia 3 sierpnia 2018 r. Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- ChPL Leuprostin 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Leuprostin z dnia 17 stycznia 2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- ChPL Reseligo 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Reseligo z dnia 24 kwietnia 2018 r. Dostępne online pod adresem: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

- ChPL Xofigo 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo 28/09/2018 Xofigo - EMEA/H/C/002653 - A20/1459/C/2653/0028 z dnia 11.10.2018 r.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xofigo>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- ChPL Xtandi 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi (enzalutamid) z dnia 25.01.2019 r. 23/10/2018 Xtandi - EMEA/H/C/002639 - II/0039/G
Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>
Data ostatniego dostępu: 21.05.2019
- ChPL Zytiga 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga 20/12/2019 Zytiga - EMEA/H/C/002321 - PSUSA/00000015/201804 z dnia 13.03.2019 r.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga>
Data ostatniego dostępu: 21.05.2019
- Clinicaltrials SPARTAN 2018** Dostęp on-line pod adresem:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946204?term=NCT01946204&rank=1>
Data ostatniego dostępu: 22.02.2019
- Crawford 2018** Crawford ED, Schellhammer PF, McLeod DG. Androgen Receptor Targeted Treatments of Prostate Cancer: 35 years of progress with antiandrogens. American Urological Association Education and Research.2018;200:956-966.
- CUA-CUOG 2015** Saad F, Chi KN, Finelli A. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). Can Urol Assoc J.2015;9(3-4):90-6.
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Daniyal 2014** Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M. Epidemiology, Etiology, Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. Asian Pac J Cancer Prev.2014;5(22):9575-9578.
- Dawson 2018** Dawson N, Rentz A, Lloyd A. Patient valuation of castration-resistant prostate cancer health states. The Journal of Urology. 2018:e1183.
- De Nunzio 2018** De Nunzio C, Presicce F, Giacinti S. Castration-resistance prostate cancer: what is in the pipeline?. Minerva Urologica e nefrologica.2018;70(1):22-41.
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2009.
- EAU 2017** EAU Guidelines. EAU Handbook for Guidelines Development. Update: July 2017.
- EAU 2019** European Association of Urology.
Dostęp on-line: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_6
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Eble 2004** Eble JN, Sauter G, Epstein JI. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press.2004;7.
- EMA 2015** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. 17 December 2015.
- EMA 2016** Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition->

- specific-guidance-rev2_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- EMA 2018** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Erleada apalutamid. EMA/CHMP/784876/2018 15 November 2018. Data ostatniego dostępu: 27.11.2018 r.
- EMA 2019** European Medicines Agency. Erleada.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- EPAR Xtandi 2018** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Xtandi. EMA/41918/2019. 20 September 2018. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Erleada 2018** Erleada. Janssen. Health-related quality life maintained addition Erleada androgen-deprivation therapy. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.janssen.com/health-related-quality-life-maintained-addition-erleada-androgen-deprivation-therapy-patients-non>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Erlyand 2018** Australian Government Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Erlyand, apalutamide.
Dostęp on-line pod adresem: http://search.tga.gov.au/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=299792
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Nonmetastatic, Castration Resistant Prostate Cancer: Considerations for Metastasis-Free Survival Endpoint in Clinical Trials Guidance for Industry. DRAFT GUIDANCE. November 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM625703.pdf>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- FDA 2018a** Food and Drug Administration. Dostęp on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210951s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Geynisman 2016** Geynisman DM, Plimack ER, Zibelman M. Second-generation Androgen Receptor-targeted Therapies in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Effective Early Intervention or Intervening Too Early?. *European Urology*.2016;70(6):971-973.
- Grochtdreis 2018** Grochtdreis T, König H-H, Dobruschkin A. Cost-effectiveness analyses and cost analyses in castration-resistant prostate cancer: A systematic review. *PLoS ONE*.2018;13(12): e0208063.
- HAS 2019** Haute Autorité de Santé. Dostęp on-line pod adresem: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2911927/fr/decision-n-2019-0048/dc/seesp-du-13-mars-2019-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-modifiant-la-decision-n-2019-0023/dc/seesp-du-13-fevrier-2019-constatant-l-impact-significatif-du-produit-erleada-60-mg-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie

Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.

- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Hong 2014** Hong JH, Kim IY. Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Korean J Urol.* 2014;55:153-160.
- HSE 2015** National Clinical Effectiveness Committee. Diagnosis, staging and treatment of patients with prostate cancer. National Clinical Guideline No. 8. June 2015.
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Humphrey 2016** Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106-119.
- Hussain 2018** Hussein M, Fizazi K, Saad F. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2018;378(26).
- ICD-10 2016** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 wersja 2016.
Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/D84.1>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- ICD-11 2018** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11.
Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fclid%2fentity%2f1552457716>
Data ostatniego dostępu: 07.02.2019
- IQWiG 2019** Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung A19-09. Apalutamid (Prostatakarzinom) Version 1.0. 29.04.2019.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2019/a19-09-apalutamid-prostatakarzinom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.11681.html>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- IQWiG 2019a** Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A18-80] Enzalutamid (Prostatakrebs) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2018/a18-80-enzalutamid-prostatakrebs-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.11102.html>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Jenkins 2018** Jenkins V, Solis-Trapala I, Payne H. Treatment Experiences, Information Needs, Pain and Quality of Life in Men with Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: Results from the EXTREQOL Study. *Clinical Oncology.* 2018:1-9.
- Kesch 2018** Kesch C, Black PC. Filling a True Unmet Need: a New Therapy for Non-Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. Commentary on: Apalutamide Treatment and Metastasis-Free Survival in Prostate Cancer. *Urology.* 2018.
- KRN 2018** Krajowy Rejestr Nowotworów.
Dostęp on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Krzemieniecki 2018** Krzemieniecki K, Krzekowski M. 2. Rak gruczołu krokowego. W: Interna Szczeklika. P. Gajewski. Medycyna Praktyczna. 2018.

- Lazzeri 2016** Lazzeri M, Lughezzani G, Haese A. Clinical performance of prostate health index in men with tPSA 4-10 ng/ml: Results from a multicentric European study. *Urol Oncol.*2016;34(9):415.e13-9.
- Liede 2012** Liede A, Gunther O, Bennett B. Prevalence of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Europe. *European Society for Medical Oncology.*2012.
- Maroto 2016** Maroto P, Solsona E, Enrique G. Expert opinion on first-line therapy in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Oncology/Hematology.*2016;100:127-136.
- Marteau 2014** Marteau F, Gimonet G, Gabriel S, Dinot J, Flinois A, LE Cleac'h JY. Epidemiology of Patients with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer in Europe and Australia. *Value Health.* 2014 Nov;17(7):A619.
- Mateo 2019** Mateo J, Fizazi K, Gillissen S. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *European Urology.*2019;75:285-293.
- Miyake 2019** Miyake H, Matsushita Y, Watanabe H. Comparative assessment of prognostic outcomes between first-generation antiandrogens and novel androgen-receptor-axis-targeted agents in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2019 Feb 9. doi: 10.1007/s10147-019-01412-2.
- Moreira 2017** Moreira DM, Howard LE, Sourbeer KN. Predicting Time From Metastasis to Overall Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From SEARCH. *Clin Genitourin Cancer.*2017;15(1):60-66.
- Morote 2013** Morote J, Cozar JM, Duran J. Cost assessment of metastatic and non-metastatic castration-resistant prostate cancer patient-management in Spain. *Value in Health.* 2013;16:A323-A636.
- Moul 2012** Moul JW, Dawson N. Quality of life associated with treatment of castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. *Cancer Invest.* 2012;30(1):1-12.
- MPZ 2018** Mapy Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii 2018.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.mpz.mz.gov.pl/mapy-potrzeb-zdrowotnych-w-zakresie-onkologii-2018/>.
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 30/04/2019** Obwieszczenie 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.
- Naeem Bashir 2015** Naeem Bashir M. Epidemiology of Prostate Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.*,2015;16(13):5137-5141.
- NCCN 2019** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer.Version 2.2019 – April 17, 2019. Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- NCPE 2019** National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland. Apalutamide (Erleada) for nmCRPC. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/apalutamide-erleada-for-nmcrpc/>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- NFZ 2019** Jednorodne Grupy Pacjentów. Dostęp on-line pod adresem: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów

- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Enzalutamide for hormone-relapsed nonmetastatic prostate cancer. Technology appraisal guidance (TA580). Published: 15 May 2019
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA580>
Data ostatniego dostępu: 22.05.2019 r.
- OGU 2016** Ponholzer A, Loidl W, Bektic J. Austrian recommendations on Targeted Hormone Therapy for metastatic, castration-resistant prostate cancer. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(3-4):156-63.
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Parikh 2019** Parikh RB, Prasad V. Metastasis-Free Survival in Prostate Cancer: Faster Drug Approvals, Better Drugs? J Clin Oncol. 2019;37(4):266-268.
- PBAC 2018** PBAC. First time decision no to recommend 11.2018. Dostęp on-line pod adresem: http://search.health.gov.au/s/redirect?collection=health&url=http%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpbac-outcomes%2F2018-11%2Ffirst-time-decisions-not-to-recommend-11-2018.docx&index_url=http%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpbac-outcomes%2F2018-11%2Ffirst-time-decisions-not-to-recommend-11-2018.docx&auth=adbRJeRy5QTs1xUGevuyMA&profile=pbs&rank=1&query=apalutamide
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- PBAC 2019** PBAC. Meeting Agenda. July 2019 PBAC Meeting.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/pdf/2019/PBAC-meeting-agenda-July-2019.pdf>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- PTU 2018** Polskie Towarzystwo Urologiczne. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.pturol.org.pl/>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Rathkopf 2018** Rathkopf DE, Scher HI. Apalutamide for the treatment of prostate cancer. Expert Review of Anticancer Therapy, 2018;18(9):823-836.
- Rebbeck 2017** Rebbeck TR. Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography. Semin Radiat Oncol. 2017;27(1):3-10.
- RP 2019** Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia Rady Przejrzystości nr 80/2019 z dnia 25 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD-10 C61)
- Saad 2018** Saad F, Cella D, Basch E. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(10):1404-1416.
- Saad 2018a** Saad F, Maneesha M, Small EJ, Lawson J, Dasgupta A, Hadaschik BA, Uemura H, Smith MR. A Population-Based Study of the Association of Prostate-Specific Antigen Doubling Time (PSADT) with Metastasis-Free Survival (MFS) and Overall Survival (OS) in Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC) Patients (pts). The Journal of Urology, Vol. 199, No. 4S, Supplement, Friday, May 18, 2018; PD10-04.

- Scher 2008** Scher HI, Halabi S, Tannock I. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1148-59.
- Smith 2018** Smith MR, Saad F, Chowdhury S. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15).
- Stelmach 2013** Stelmach A, Potemski P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.*
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Tomaszewski 2017** Tomaszewski EL, Moise P, Krupnick RN. Symptoms and Impacts in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Study Findings. *Patient.* 2017;10:567-578.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696. Dostęp on-line pod adresem:
<http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696>
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.
- Webster 2003** Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:79.
- Wojciechowska 2017** Wojciechowska U, Didkowska J. Zmiany wskaźników 5-letnich przeżyć względnych w Polsce u chorych zdiagnozowanych w latach 1999-2000. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego NOWOTWORY.* 2017;2(6):448-458.
- Xie 2017** Xie W, Regan MM, Buyse M. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(27):3097-3104.
- Xtandi AWA 2017** Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)”. 10 marzec 2017 r.
- Yu 2017** Yu E. Non-metastatic castration-resistant prostate cancer, a disease state misnomer that is a seriously unmet therapeutic need Dostęp on-line pod adresem:
<https://www.urotoday.com/clinical-trials/from-the-editor/94634-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-a-disease-state-misnomer-that-is-a-seriously-unmet-therapeutic-need.html> Data ostatniego dostępu: 12.02.2019 r.
- ZUS 2019** Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Dostęp on-line pod adresem: <http://psz.zus.pl/>.
Data ostatniego dostępu: 27.06.2019 r.