



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia
zmian w zapisach programu lekowego:
B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu
krokowego (ICD-10 C61)”**

Opracowanie nr: OT.4320.3.2020

Data ukończenia: 31 stycznia 2020 r.

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUA	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (ang. <i>American Urological Association</i>)
b.d.	brak danych
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>Castration Resistant Prostate Cancer</i>)
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. <i>European Association of Urology</i>)
ECOG	Skala oceny sprawności pacjenta (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdania oceniające (ang. <i>European Public Assessment Reports</i>)
ESTRO	Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii (ang. <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>)
HRPC	hormonooporny rak gruczołu krokowego (ang. <i>Hormone Resistant Prostate Cancer</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
i.v.	podanie dożylnie
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostate-specific antygen</i>)
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
Ra-223	dichlorek radu 223
RADAR	Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SIOG	Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej (ang. <i>International Society of Geriatric Oncology</i>)
s.c.	podskórnice
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer AG. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer AG

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	6
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem zdrowotny.....	8
4. Ocena proponowanych zmian	11
4.1. Rekomendacje kliniczne	11
4.2. Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego	15
5. Opinie ekspertów.....	16
6. Wpływ na wielkość populacji docelowej.....	17
7. Źródła.....	18
8. Załączniki.....	18
8.1. Projekt programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.....	18
8.2. Program lekowy B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” ...	18
8.3. Dane pozyskane z bazy NFZ przekazanej Agencji dot. realizacji programu lekowego B.56	18

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

20.01.2020 r., PLR.4503.2.2020.2.MN

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w programie lekowym:

- B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem znak PLR.4503.2.2020.2.MN (data wpływu do AOTMiT 20.01.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii, Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), dotyczące oceny zmian w programie lekowym:

- B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Dodatkowo Ministerstwo Zdrowia, zleciło ocenę zasadności klinicznej zaproponowanej zmiany oraz odniesienie się w opinii do zmiany populacji pacjentów po wprowadzeniu zmiany w treści programu lekowego, jak również zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego, po wprowadzeniu modyfikacji.

Pismem z dnia 26.01.2020 r. MZ wskazał termin na realizacji ww. zlecenia na 5 lutego 2020 r.

W załączeniu przekazane zostały proponowane, nowe zapisy ww. programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Zgodnie z treścią zlecenia MZ oraz załączonym do niego programem lekowym, zmiana polega na połączeniu dwóch niezależnych kryteriów zakończenia udziału w programie w jeden warunek.

Zakres zlecenia ograniczono do analizy światowych i polskich wytycznych praktyki klinicznej (rozdz. 5.).

Przeprowadzono również próbę oszacowania wpływu proponowanej zmiany na wielkość populacji leczonych w oparciu o dane NFZ (rozdz. 6.).

W poniższej tabeli zestawiono obecne zapisy programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” z proponowanymi zmianami.

Tabela 1. Zmiany wprowadzone do programu B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Obowiązująca treść	Proponowana treść	Komentarz
Świadczeniobiorcy		
<p>5. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>5.4 Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <p>Leczenie pacjenta w programie zostaje zakończone, jeżeli w trakcie tego leczenia wystąpi co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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; 7) jakiegokolwiek inne poważne schorzenie, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia dichlorkiem radu Ra-223. 	<p>5. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>5.4 Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <p>Leczenie pacjenta w programie zostaje zakończone, jeżeli w trakcie tego leczenia wystąpi co najmniej jedno z następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) Progresja choroby definiowana jako <ol style="list-style-type: none"> a) 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; oraz b) pogorszenie stanu sprawności ogólnej o co najmniej 2 stopnie wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej; 4) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału; 5) 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; jakiegokolwiek inne poważne schorzenie, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia dichlorkiem radu Ra-223. 	<p>Zmiana polega na połączeniu dwóch kryteriów (pkt. 3 i 4) zakończenia udziału w programie w jeden warunek. W projekcie programu lekowego pkt. 3 i 4 będą tworzyć nową definicję progresji choroby.</p> <p>Nowa definicja odnosi się do stężenia PSA oraz do pogorszenia stanu zdrowia wg ECOG, w odróżnieniu do definicji znajdującej się w kryteriach włączenia do leczenia dichlorkiem radu Ra-223 (odnoszącej się stężenia PSA lub wystąpienia objawów progresji).</p> <p>Połączenie kryteriów wyłączenia z programu zaostrzy kryteria wyłączenia, co utrudni wcześniejsze zakończenie leczenia przez pacjentów.</p> <p>Proponowana zmiana nie zmieniając kryteriów włączenia do programu, <u>nie wpłynie na wzrost liczby pacjentów</u> a jedynie zwiększy odsetek pacjentów otrzymujących średnio więcej niż [] podań (wartość większą od średniej liczby podań w 2018 r. ale nie większą od 6) spośród wszystkich pacjentów już zakwalifikowanych do leczenia.</p> <p>Analizując przekazane dane dotyczące rozliczania programu lekowego B.56, należy podkreślić dużo niższą liczbę podań dichlorku radu Ra-223 na pacjenta w porównaniu do liczby raportowanej w badaniu ALSYMPCA, w związku z powyższym można przypuszczać, że przyczyną zaproponowanej zmiany była chęć zatrzymania przedwczesnego wyłączenia pacjentów z programu lekowego.</p>

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego ICD-10 C61

Gruczoł krokowy (stercz, prostata) jest nieparzystym narządem mięśniowo-gruczołowym, będącym częścią składową męskiego układu płciowego (*NIH 2006*). Rak gruczołu krokowego (nazywany inaczej rakiem prostaty lub rakiem stercza (PC, z ang. *prostate cancer*) jest najczęstszym nowotworem litym tego narządu. Wywodzi się on pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Należy zauważyć rozróżnienie pojęć raka hormonoopornego oraz opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (z ang. *Castration Resistant Prostate Cancer*), który został ściśle zdefiniowany na podstawie parametrów klinicznych oraz wyników badań dodatkowych (...). Rak hormonooporny oznacza zarówno guza opornego na wszelkie stosowane metody leczenia hormonalnego oraz raka androgenoniezależnego (opornego na kastrację, CRPC), który z definicji nie jest wrażliwy na takie postępowanie (RK AOTM 36/2012). Należy zauważyć, że jest to ta sama grupa chorych, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym, przy założeniu utrzymywania się stężenia testosteronu poniżej wartości kastracyjnych (*Bianchini 2011*).

Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego, które nawróciły po zastosowaniu ablacji hormonalnej określane były różnymi nazwami, w tym jako oporny na hormony rak gruczołu krokowego (HRPC z ang. *Hormone Resistant Prostate Cancer*) lub – obecnie bardziej poprawnie – oporny na kastrację RGK (z ang. *Castration Resistant Prostate Cancer*) (*EAU 2013*). Szczegółowe kryteria Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, zaakceptowane przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, pozwalające rozpoznać raka gruczołu krokowego opornego na kastrację zestawiono w tabeli poniżej (*EAU 2013*).

Tabela 2. Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (EAU 2013)

Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (EAU 2013)	
Cecha raka opornego na kastrację	Szczegółowa charakterystyka
Kastracyjne stężenie testosteronu	Poziom testosteronu < 50 ng/ml lub < 1,7 nmol/l
Odpowiednie stężenie PSA	Co najmniej 2 wzrosty >50% ponad nadir, PSA > 2ng/ml
Odstawienie antyandrogenów na co najmniej 4 tygodnie	Odstawienie antyandrogenów albo jedna wtórna manipulacja hormonalna powinny być wdrożone celem spełnienia kryteriów CRPC
Progresja PSA pomimo wtórnych manipulacji hormonalnych	Progresja zmian w kościach: progresja bądź pojawienie się dwu lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zmiany w tkankach miękkich według RECIST

Źródło: [AWA OT.4351.7.2015]

Obraz kliniczny

Głównymi czynnikami ryzyka, mającymi znaczenie dla powstania i rozwoju raka prostaty, są wiek oraz predyspozycje genetyczne (*Krzemieniecki 2013*). Ryzyko wystąpienia raka stercza wzrasta wyraźnie po 50. roku życia – po 80. roku życia stwierdza się go w prawie 80% przypadków (*Dadej 2002*). Z kolei biorąc pod uwagę rodzinne występowanie omawianego schorzenia, ryzyko zachorowania jest 2 razy większe, jeśli choroba wystąpiła u krewnego 1. stopnia, i 5-11 razy większe, gdy chorowało 2 lub więcej krewnych 1. stopnia. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest określona, z kolei w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na mniej niż 10% (*Krzemieniecki 2013*). Również stężenie testosteronu wydaje się odgrywać istotną rolę w powstawaniu raka stercza – odnotowano, że wysokie stężenie testosteronu oraz IGF-1 w surowicy (blisko górnej granicy normy) powoduje 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego (...).

Siedemdziesiąt procent przypadków raka prostaty to rak powstały w obrębie obwodowej części gruczołu krokowego – często przybiera postać wielogniskową. Podczas początkowego stadium choroby nowotwór jest ograniczony do narządu i nie wywołuje żadnych objawów klinicznych. Następnie dochodzi do wzrostu masy nowotworu, naciekania sąsiednich tkanek i narządów oraz obejmowania przestrzeni okołonerwowych. W dalszym toku rozwoju zajęte zostają pęcherzyki nasienne, a także szyja oraz trójkąt pęcherza moczowego, co może być przyczyną wystąpienia wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu lokalnemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów narządowych. Przerzuty odległe powstają na drodze rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych poprzez naczynia chłonne i krwionośne. Na

początku zostają zajęte węzły chłonne zasłonowe oraz węzły znajdujące się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty krwiopochodne umiejscowione są z reguły w kościach (mają charakter osteoblastyczny lub osteoblastycznolityczny i zwykle występują w żebrach, kościach miednicy i czaszki, nasadach kości długich oraz kręgosłupie), rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu. W kościach przerzuty szerzą się do przestrzeni wypełnionych przez szpik, co skutkuje zmniejszeniem jego ilości, a w konsekwencji niedokrwistością (Krzemieniecki 2013, PUO 2013).

Objawy raka prostaty są zależne od stopnia zaawansowania choroby. U pacjentów z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem objawy zwykle nie występują lub są podobne do tych, obserwowanych w łagodnym rozroście gruczołu krokowego lub neurogennych czy miażdżycowych zaburzeniach funkcji dolnych dróg moczowych (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, wąski strumień moczu, uczucie niepełnego wypróżnienia), czasem odnotowuje się krwinkomocz. Z kolei w przypadku zaawansowanego stadium schorzenia występują m.in. ból kostny, utrata masy ciała czy objawy ucisku na rdzeń kręgowy (Dadej 2002, Krzemieniecki 2013). [AWA OT.4351.7.2015]

Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej notowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn w Europie i Stanach Zjednoczonych, stanowiąc około 20% wszystkich nowotworów złośliwych. Współczynnik zapadalności w Europie wynosi 214 przypadków na 1000 mężczyzn – choć obserwuje się wyraźne różnice regionalne (...). W Polsce rak gruczołu krokowego jest drugim pod względem częstości występowania (po raku płuca) litym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn. Częstość występowania raka prostaty zwiększa się z wiekiem mężczyzn. W krajach rozwiniętych w porównaniu do krajów rozwijających się nowotwór ten występuje częściej (odpowiednio 15% vs 4% nowotworów u mężczyzn). W przypadku postaci utajonej – wykrywanej autopsyjnie – częstość występowania jest zbliżona na całym świecie (EAU 2013, Krzemieniecki 2013, Siedlecki 2007).

Według danych z polskiego podręcznika „Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013” pod redakcją prof. Andrzeja Szczeklika (Krzemieniecki 2013) rak gruczołu krokowego stanowi 13,2% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych u mężczyzn w Polsce. W roku 2006 współczynnik zachorowalności rocznej wyniósł 27 na 100 000 mężczyzn, natomiast współczynnik umieralności 12,9 na 100 000 mężczyzn. Dane epidemiologiczne podają, że w 2005 roku w Polsce odnotowano już blisko 8 000 zachorowań na raka gruczołu krokowego (Krzemieniecki 2013, Milecki 2008). W 2008 roku odnotowano 8268 przypadków zachorowań i 3892 zgonów z tego powodu (PUO 2013). Z kolei dane dotyczące roku 2011 pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że u 10 318 mężczyzn rozpoznano raka gruczołu krokowego, a w 4085 przypadkach nowotwór ten był przyczyną zgonu. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka gruczołu krokowego wyniósł w tym czasie 55,23 przypadku na 100 000 osób na rok, zaś umieralność z powodu tego nowotworu 21,16 przypadku na 100 000 osób na rok (KRN 2014). Roczne tempo wzrostu zapadalności na raka gruczołu krokowego w Polsce w ostatniej dekadzie XX wieku wyniosło 2,5%, wzrost umieralności jest natomiast wolniejszy (PUO 2013). [AWA OT.4351.7.2015]

Diagnostyka

Z powodu większej dostępności badań diagnostycznych wykrywalność raka prostaty w ostatnich latach w Polsce wzrasta (PUO 2013). Rozpoznanie raka gruczołu krokowego przeprowadza się głównie na podstawie badania *per rectum*, oceny stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*) oraz ultrasonografii przezodbytnicznej (TRUS, z ang. *transrectal ultrasonography*) z biopsją prostaty i oszacowaniem stopnia złośliwości wg skali Gleasona. Dodatkowo można również zastosować rezonans magnetyczny, tomografię komputerową, RTG klatki piersiowej czy scyntyografię kośćca (Krzemieniecki 2013, Terlikiewicz 2006). [AWA OT.4351.7.2015]

PSA nie jest biologicznym znacznikiem (markerem) swoistym dla raka gruczołu krokowego, jest natomiast swoisty dla tkanki gruczołowej stercza – do zwiększenia stężenia PSA w surowicy może dojść u chorych na łagodny rozrost stercza, zapalenie stercza lub u mężczyzn, u których istnieją inne zmiany w gruczole krokowym, niemające charakteru nowotworu złośliwego. Stężenie PSA, jako zmienna niezależna jest czynnikiem prognostycznym lepszym niż zmiany „podejrzane”, wykryte na podstawie DRE lub TRUS.

Potwierdzenia rozpoznania choroby dokonuje się na podstawie obecności gruczolakoraka w wycinkach gruczołu krokowego w metodzie biopsji rdzeniowej (ang. *biopsy cores*) lub w materiale cytologicznym uzyskanym w metodzie aspiracyjnej biopsji igłowej (ang. *aspiration needle cytology*).

Badanie histopatologiczne rdzeni tkankowych pozwala na określenie stopnia histologicznej złośliwości guza (ang. *grading*).

Oceny zaawansowania choroby i stwierdzenia ewentualnych przerzutów do innych narządów dokonuje się na podstawie scyntygrafii kości (wykrywającej obecność przerzutów do układu kostnego) oraz tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego.

Do oceny stanu sprawności pacjentów z chorobą nowotworową wykorzystywana jest skala ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), pozwala ona określić stan ogólny pacjenta i jakość jego życia związaną z chorobą.

Tabela 3 Skala ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

[AWA OT.4331.15.2018]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie raka gruczołu krokowego zależne jest od stanu chorego, stopnia zaawansowania choroby i rokowania sporządzanego za pomocą nomogramów (...). W przypadku choroby ograniczonej jedynie do gruczołu krokowego (T1-2, N0, M0) zastosowanie ma leczenie radykalne – zabieg chirurgiczny lub radioterapia (teleterapia albo brachyterapia). (...) W przypadku braku możliwości zastosowania terapii radykalnej (dla raka miejscowo zaawansowanego) wskazane jest postępowanie zachowawcze w postaci leczenia hormonalnego – polega ono na eliminacji androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych, co możliwe jest dzięki androgenozależności raka prostaty. Leczenie to przyczynia się do spowolnienia choroby, nie powoduje jednak wyleczenia pacjenta. Warto zaznaczyć, że w trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy, następuje progresja choroby wynikająca z uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny) oraz wystąpienie hormonooporności (rak hormonooporny). W takiej sytuacji kolejną opcją terapeutyczną jest chemioterapia i radioterapia przerzutów do kości. Często w przypadku wystąpienia powikłań zaawansowanego raka gruczołu krokowego, takich jak złamania patologiczne czy wodonercze, podejmuje się równocześnie leczenie objawowe. Czasami podejmuje się decyzję o zaniechaniu leczenia aktywnego i rozpoczęciu obserwacji chorego, aż do momentu odnotowania progresji schorzenia określonej na podstawie wzrostu stężenia PSA (*Dadej 2002, PUO 2013*). [AWA OT.4351.7.2015]

Przebieg naturalny i rokowanie

W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerczowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Przeżycie pacjentów zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego, progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Osoby z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lat (*Krzemieniecki 2012*). [AWA OT.4351.7.2015]

4. Ocena proponowanych zmian

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny proponowanych zmian w programie lekowym B.56. „Leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w zakresie zaproponowanego zapisu w kryteriach zakończenia udziału w programie o następującej treści: „progresja choroby definiowana jako: 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 oraz pogorszenie stanu sprawności ogólnej o co najmniej 2 stopnie wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej”

Zakres zlecenia ograniczono do analizy światowych AUA 2018, EAU 2017, EAU/ESTRO/SIOG 2016, oraz PCWG2/PCWG3 i polskich PTOK 2013, PTU/EAU 2011 wytycznych praktyki klinicznej.

Przeprowadzono również oszacowanie wpływu proponowanej zmiany na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (rozdz. 6.).

4.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 29.01.2020 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych odnaleziono dokumenty opublikowane przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu i diagnostyce nowotworu prostaty opornego na kastrację (CRPC –ang. *Castration-resistant prostate cancer*).

Rak gruczołu krokowego opornego na kastrację definiowany jest we wszystkich wytycznych jako progresja choroby występująca pomimo kastracyjnego poziomu testosteronu, manifestowana klinicznie jako stały wzrost poziomu antygenu specyficznego dla prostaty (PSA) w surowicy.

Wśród odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, w 5 publikacjach (AUA 2018, EAU 2017, EAU/ESTRO/SIOG 2016, PTU/EAU 2011 oraz PCWG2) przedstawiono definicję progresji nowotworu, w której odniesiono się do wzrost stężenia PSA w surowicy (progresja biochemiczna). Powyższe definicje nie zawierały kryterium pogorszenia stanu sprawności ogólnej wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej.

Wytyczne polskie PTU/EAU 2011 podkreślają, że PSA nie jest wiarygodnym markerem wznowy i nie może być jedynym badaniem stosowanym podczas obserwacji. Natomiast wytyczne amerykańskie AUA 2018 wskazują, że pacjentom o złym stanie sprawności (ECOG 3 lub 4) nie należy proponować dalszego leczenia. W projekcie programu lekowego B.56, jednym z kryteriów zakończenia leczenia dichlorkiem radu jest progresja choroby, definiowana jako progresja PSA oraz pogorszenie o co najmniej 2 stopnie wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej.

Rad-223 zalecany jest u pacjentów z CRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych.

Tabela 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>AUA 2018 American Urological Association</p>	<p>Jedną z pierwszych klinicznych manifestacji nowotworu prostaty opornego na kastrację (CRPC –ang. <i>Castration-resistant prostate cancer</i>) jest wzrost PSA pomimo kastracji farmaceutycznej lub chirurgicznej.</p> <p><i>Grupa robocza ds. badań klinicznych raka prostaty (PCWG2 - The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2)</i> definiuje niepowodzenie leczenia jako</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzrost stężenia PSA > 2 ng/ml ponad nadir (najniższa wartość); • wzrost stężenia PSA o co najmniej 25% w stosunku do najniższego poziomu; • wzrost stężenia PSA potwierdzone przez kolejne badanie powtórzone co najmniej trzy tygodnie później; • kastracyjny poziom testosteronu (poniżej 50 ng/ml); • brak objawów radiologicznych choroby przerzutowej. <p>W przypadku mCRPC z objawami przerzutami do kości, u pacjentów o złym stanie sprawności, którzy nie stosowali wcześniej chemioterapii i docetaksylu i którzy nie mają rozpoznanych przerzutów do narządów trzewnych, należy rozważyć zastosowanie leczenia dichlorkiem Radu Ra-223 (opinia eksperta).</p> <p>W badaniach klinicznych wykluczano pacjentów ze złym stanem sprawności (ECOG 3-4). Większość danych dotyczących postępowania z takimi pacjentami jest ekstrapolowana z randomizowanych badań kwalifikujących pacjentów, którzy mieli lepszy stan sprawności, a także niektóre mniejsze badania i rejestry. Badanie kliniczne fazy III, które zostało zaprojektowane dla populacji „niezdolnej” do stosowania docetakselu (ALSYMPCA do oceny radu-223) nadal dopuszczał jedynie stan sprawności ECOG 0-1.</p> <p>Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) opublikowało zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi w ostatnich miesiącach życia. ASCO zaleca zwrócenie uwagi na QoL pacjenta i koncentruje się na leczeniu objawów. Leczenie przeprowadzone w ostatnich miesiącach życia może opóźnić dostęp do opieki po zakończeniu życia, zwiększyć koszty i dodać niepotrzebne leczenie objawów. Pacjentom o złym stanie sprawności (ECOG 3 lub 4) nie należy proponować dalszego leczenia.</p> <p><i>Siła zaleceń: standard postępowania: wyniki zdrowotne i opcje alternatywne dostatecznie dobrze poznane, aby móc podjąć decyzję, przy równoczesnej jednogłośności co do preferowanej interwencji; rekomendacja: wyniki zdrowotne i opcje alternatywne dostatecznie dobrze poznane, aby móc podjąć decyzję, przy równoczesnej zgodzie większości ekspertów (ale nie jednogłośności) co do preferowanej interwencji; opcja postępowania: wyniki zdrowotne i interwencje nie są wystarczająco dobrze poznane, aby podjąć decyzję lub preferencje nieznane lub niejednoznaczne. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/).</i></p>
<p>EAU 2017 European Association of Urology</p>	<p>Według wytycznych EAU, do diagnozy nowotworu prostaty opornego na kastrację konieczne jest stwierdzenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresji biochemicznej definiowanej jako 3 kolejne wzrosty stężenia PSA w odstępie tygodniowym skutkujące dwoma 50% wzrostami ponad nadir i PSA> 2 ng/ml <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresji radiologicznej definiowanej jako pojawienie się nowych zmian: ≥ 2 nowych zmian kostnych i/lub zmian w tkance miękkiej przy użyciu skali RECIST (stosowanej jako kryterium oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych). <p>Wystąpienie objawowej progresji nie jest wystarczające do zdiagnozowania CRPC i konieczne są dalsze badania.</p> <p><i>Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR)</i> rekomenduje wykonanie badań obrazowych w przypadku stwierdzenia poziomu PSA ≥ 2 ng/ml. W sytuacji negatywnego wyniku, badanie powinno być powtórzone gdy PSA osiągnie wartość ≥ 5 ng/ml i ponownie po każdym podwojeniu PSA w badaniu wykonywanym co trzy miesiące u pacjentów bezobjawowych. Pacjenci z objawami powinni przejść odpowiednie badanie niezależnie od poziomu PSA.</p> <p>U pacjentów z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem dostępne są opcje leczenia przedłużające życie, takie jak kabazytaksel, abirateron, enzalutamid i rad-223.</p>
<p>PCWG 2 2008 (aktualizacja PCWG 3 2016) The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2</p>	<p>Celem PCWG jest przedstawienie rekomendowanych kryteriów kwalifikacji i punktów końcowych w badaniach oceniających skuteczność systemowej terapii u pacjentów z postępującym rakiem prostaty opornym na kastrację.</p> <p>W 1999 r. Grupa robocza ds. antygenu specyficznego dla prostaty (<i>the Prostate-Specific Antigen Working Group- C1</i>) opublikowała wyniki konsensusu dotyczącego przyjętych kryteriów dla badań klinicznych fazy II. Kryteria PCWG 2 z 2008 r dopracowały i zaktualizowały istniejące kryteria kwalifikacji i skupiły się na pomiarze efektów leczenia umożliwieniu wykazania korzyści klinicznych w ostatecznych badaniach fazy III.</p>

	<p>PCWG2 definiuje progresję PSA jako wzrost PSA o 25% powyżej najniższego (nadir) lub wyjściowego poziomu, w zależności od tego, która wartość jest niższa oraz bezwzględny wzrost PSA o ≥ 2 ng/ml, potwierdzony powtórным badaniem 3 lub więcej tygodni później. Ta definicja ma zastosowanie do wszystkich pacjentów, niezależnie od wiekości wcześniejszego spadku PSA.</p> <p>U pacjentów, u których po leczeniu zasadniczym nie udokumentowano żadnego spadku w stosunku do wartości wyjściowych, PCWG 2 definiuje progresję PSA jako wzrost o 25% od wartości początkowej wraz ze wzrostem wartości bezwzględnej o 2 ng/ml lub więcej po 12 tygodniach leczenia.</p> <p>Zmiana definicji progresji PSA w zaktualizowanych wytycznych PCWG 2 względem wytycznych PCWG 1 z 1999 r. dotyczyła redukcji wymaganego kryterium wzrostu PSA z 5 ng/ml do 2 ng/ml, oraz redukcji wymaganego wzrostu PSA ponad nadir z 50% do 25%.</p> <p>PCWG 2 wyraziło opinię, że kryterium wymagające wzrostu PSA o 5 ng/ml ponad nadir jest zbyt wysokie, szczególnie dla tych pacjentów, u których PSA wynosiło poniżej 5 ng/ml w momencie rozpoczęcia leczenia, u pacjentów z nowotworami o wysokim stopniu złośliwości, które nie wytwarzają dużych ilości PSA oraz dla pacjentów, którzy osiągają najniższe wartości po leczeniu, spadające poniżej 5 ng/ml.</p> <p>Poniżej przedstawiono zmiany w definicji progresji PSA zaprezentowane w zaktualizowanych wytycznych PCWG 2.</p> <p>Tabela 5. Sugerowane punkty końcowe w badaniach klinicznych fazy II w raku prostaty</p> <table border="1" data-bbox="370 779 1353 1093"> <thead> <tr> <th>Zmienna</th> <th>PCWG1 (1999)</th> <th>PCWG2 (2008)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progresja PSA</td> <td>Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym: 50% wzrost względem nadiru i wzrost o co najmniej 5 ng / ml lub powrót do wartości wyjściowej, w zależności od tego, która z tych wartości była niższa</td> <td><u>Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym:</u> rekordowy czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wzrostu PSA, który wynosi $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru, potwierdzony przez drugą wartość uzyskaną w badaniu 3 lub więcej tygodni później (tj. potwierdzony trend wzrostowy) <u>Brak spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym:</u> wzrost stężenia PSA $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml po 12 tygodniach.</td> </tr> </tbody> </table> <p>W 2016 r. opublikowano aktualizację wytycznych PCWG 3, w których zachowano definicję progresji nowotworu prostaty opornego na kastrację przedstawioną w PCWG 2 w 2008 r.</p>	Zmienna	PCWG1 (1999)	PCWG2 (2008)	Progresja PSA	Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym: 50% wzrost względem nadiru i wzrost o co najmniej 5 ng / ml lub powrót do wartości wyjściowej, w zależności od tego, która z tych wartości była niższa	<u>Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym:</u> rekordowy czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wzrostu PSA, który wynosi $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru, potwierdzony przez drugą wartość uzyskaną w badaniu 3 lub więcej tygodni później (tj. potwierdzony trend wzrostowy) <u>Brak spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym:</u> wzrost stężenia PSA $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml po 12 tygodniach.
Zmienna	PCWG1 (1999)	PCWG2 (2008)					
Progresja PSA	Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym: 50% wzrost względem nadiru i wzrost o co najmniej 5 ng / ml lub powrót do wartości wyjściowej, w zależności od tego, która z tych wartości była niższa	<u>Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym:</u> rekordowy czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wzrostu PSA, który wynosi $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru, potwierdzony przez drugą wartość uzyskaną w badaniu 3 lub więcej tygodni później (tj. potwierdzony trend wzrostowy) <u>Brak spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym:</u> wzrost stężenia PSA $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml po 12 tygodniach.					
<p>EAU/ESTRO/SIOG 2016</p> <p>European Association of Urology (EAU)/ European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)/ International Society of Geriatric Oncology (SIOG)</p>	<p>Do diagnozy nowotworu prostaty opornego na kastrację konieczne jest stwierdzenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> progresji biochemicznej definiowanej jako 3 kolejne wzrosty stężenia PSA w odstępie tygodniowym skutkujące dwoma 50% wzrostami ponad nadir i PSA > 2 ng/ml <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> progresji radiologicznej definiowanej jako pojawienie się nowych zmian: ≥ 2 nowych zmian kostnych i/lub zmian w tkance miękkiej przy użyciu skali RECIST (stosowanej jako kryterium oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych). <p>U pacjentów z nowotworem prostaty opornym na kastrację należy stosować leki przedłużające życie. Podstawą wyboru leczenia pierwszego rzutu jest stan sprawności, objawy, choroby współistniejące i nasilenie choroby (w porządku alfabetycznym: abirateron, kabazytaksel docetaksel, enzalutamid, rad 223, sipuleucel-T).</p>						
<p>PTOK 2013 (Polska)</p> <p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego</u></p> <p>Zasadnicze znaczenie dla rozpoznania RGK ma określenie stężenia PSA w surowicy, aczkolwiek marker ten nie jest swoisty dla RGK (jego stężenie wzrasta także w następstwie rozrostu łagodnego oraz zapalenia stercza). Dotychczas nie określono zakresu norm stężenia PSA w surowicy — dawniej uznawano za prawidłowe wartości do 4 ng/ml, niemniej nawet w przypadku niższych wartości ryzyko obecności RGK jest niemałe.</p> <p>Wybór metody leczenia RGK zależy od stopnia jego zaawansowania oraz od oczekiwanej długości życia (wiek i choroby współistniejące). Leczenie radykalne (chirurgiczne) ma zastosowanie jedynie u chorych na raka ograniczonego do stercza (cT1–2 N0 M0), u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Leczenie napromienianiem — teleterapia i/lub brachyterapia — ma zastosowanie u chorych na raka o zaawansowaniu cT1–T3 N0 M0 i w wybranych przypadkach T4 oraz N(+). Wybór metody radykalnej radioterapii (RTH) powinien być poprzedzony przedstawieniem choremu wad i zalet każdej z metod. Zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) jest hormonoterapia (HTH), polegająca na eliminowaniu androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność RGK. Leczenie hormonalne ma zastosowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii radykalnej — spowalnia rozwój choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia. Hormonoterapia jest stosowana także w skojarzeniu z RTH radykalną, ponieważ zwiększa jej skuteczność. Niektórych chorych można początkowo objąć ścisłą obserwacją (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, ocena DRE nie rzadziej niż co 6 miesięcy) i zastosować u nich leczenie radykalne lub paliatywną HTH po stwierdzeniu progresji raka, co nie pogarsza</p>						

	<p>rokowania i przyczynia się do poprawy jakości życia. Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny, określane obecnie mianem raka opornego na wytrzebienie, czyli kastrację, <i>castration-resistant</i>) występuje hormonooporność — wówczas stosuje się paliatywną CTH, leki hormonalne nowej generacji (np. abirateron) i/lub RTH przerzutów. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwiłość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe.</p> <p>Wraz z rozpowszechnieniem oznaczania stężenia PSA u mężczyzn bez objawów choroby zwiększył się odsetek wykrywania raków mogących nie mieć znaczenia klinicznego (nowotworów, które niewykryte nie wpłynęłyby na skrócenie życia). W celu uniknięcia wdrażania potencjalnie niepotrzebnego i wiążącego się powikłaniami leczenia u takich chorych można zastosować aktywną obserwację, a rozpoczęcie ewentualnej terapii radykalnej odroczyć.</p> <p>Aktywna obserwacja jest proponowana u chorych z najniższym ryzykiem progresji (cT1–2a, PSA < 10 ng/ml, Gl.s. < 7, maksymalnie 2 biopsje pozytywne z zajęciem < 50% preparatu). Co 1–2 lata wykonuje się DRE, oznaczenie PSA i ponowną biopsję, a radykalne leczenie miejscowe jest podejmowane po stwierdzeniu progresji (np. krótki czas do podwojenia stężenia PSA, zwiększenie wskaźnika Gleasona, > 2 biopsje pozytywne lub zajęcie > 50% preparatu).</p> <p>Chorzy z opornym na kastrację przerzutowym RGK mogą też odnieść korzyść z zastosowania nowych leków hormonalnych. Należą do nich abirateron, będący inhibitorem CYP17 (enzym biorący udział w syntezie androgenów) i enzalutamid (antyandrogen nowej generacji, który poza blokowaniem samego receptora androgenowego hamuje także jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA).</p> <p>Enzalutamid w porównaniu z placebo u chorych wcześniej leczonych docetaksemem wydłużył czas przeżycia całkowitego (mediany: 18,4 i 13,6 miesiąca) oraz wpłynął na poprawę jakości życia i opóźnienie powstawania niepożądanych zdarzeń kostnych. Lek został zarejestrowany przez FDA w 2012 roku, a w kwietniu 2013 CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) zarekomendował European Medicines Agency rejestrację leku. Stosowanie enzalutamidu nie wymaga substytucji kortykosteroidowej.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji.</p>
<p>PTU/EAU 2011 Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)/ European Association of Urology (EAU)</p>	<p><u>Wytyczne opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne na podstawie wytycznych European Association of Urology</u></p> <p>Dla oceny progresji raka zostały przyjęte różne kryteria, chociaż wszystkie grupy stosowały następujące parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas podwojenia PSA, wartość odcięcia pomiędzy ≤ 2 a ≤ 4 lat • progresja zróżnicowania raka do Gl.s. ≥ 7 oceniona przy powtórnej biopsji, wykonywana przy przedziałach czasu od 1 do 4 lat <p>Pomimo użyteczności PSA w określaniu odpowiedzi na leczenie u poszczególnych chorych, jego ostateczna rola jako zastępczego punktu końcowego w badaniach klinicznych pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji. Po wstępnej fazie odpowiedzi na leczenie hormonalne należy regularnie obserwować chorych pod kątem rozwoju raka hormonoopornego i leczenia powikłań, ponieważ kliniczna progresja RGK M1 występuje po średnio 12–18 miesiącach leczenia. Ustalono, że regularna kontrola stężenia PSA u chorych niezgłaszających objawów klinicznych pozwala na wcześniejsze rozpoznanie wznowy biochemicznej, ponieważ wzrost PSA poprzedza zwykle o kilka miesięcy wystąpienie objawów klinicznych. Niemniej, PSA nie jest wiarygodnym markerem wznowy i nie może być jedynym badaniem stosowanym podczas obserwacji. Opisywano progresję kliniczną choroby (zwykle bóle kostne) u chorych, u których stężenie PSA było prawidłowe.</p> <p>Definicja nawrotu raka stercza po kastracji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kastracyjne stężenie testosteronu (testosteron <50 ng/dl lub <1,7 nmol/l). • Trzy kolejne oznaczenia PSA, w odstępie co najmniej tygodnia, dające dwa 50% wzrosty ponad nadir, PSA >2 ng/ml. • Odstawienie antyandrogenów na co najmniej 4 tygodnie*. • Progresja PSA mimo wtórnych manipulacji hormonalnych**. <p>* Odstawienie antyandrogenów albo jedna wtórna manipulacja hormonalna powinny być wdrożone celem spełnienia kryteriów CRPC.</p> <p>** Progresja zmian w kościach: progresja bądź pojawienie się dwu lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zmiany w tkankach miękkich według RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) i z węzłami ≥ 2 cm</p>

4.2. Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

W niniejszym rozdziale przedstawiono informacje z ChPL Xofigo oraz badania rejestracyjnego ALSYMPCA odnoszące się do kryteriów zakończenia udziału w badaniu i definicji progresji choroby.

W badaniu rejestracyjnym ALSYMPCA oceniano m.in. punkty końcowe: czas do progresji PSA (zdefiniowanej jako $\geq 25\%$ zwiększenie i zwiększenie wartości bezwzględnej ≥ 2 ng/mL w porównaniu z punktem wyjściowym/najniższym punktem (nadir)) i czas do wystąpienia pierwszego pogorszenia stanu ECOG o co najmniej dwa punkty w stosunku do wartości początkowej.

W związku z tym, że w badaniu oceniano tylko czas do progresji PSA i czas do wystąpienia pierwszego pogorszenia stanu ECOG o co najmniej dwa punkty w stosunku do wartości początkowej, a nie raportowano odsetka pacjentów z powyższymi pkt. końcowymi w niniejszym opracowaniu nie wykorzystano danych z badania ALSYMPCA.

Zgodnie z treścią protokołu badania ALSYMPCA, kryteriami zakończenia udziału w badaniu było:

[Redacted text block]

5. Opinie ekspertów

W toku prac nad zleceniem nie wystąpiono do ekspertów z prośbą o przygotowanie opinii.

6. Wpływ na wielkość populacji docelowej

W rozdziale 6 przedstawiono maksymalne koszty inkrementalne związane z wprowadzeniem zmian w treści programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

Zmiana programu lekowego B.56 polega na połączeniu dwóch kryteriów zakończenia udziału w programie (pkt. 3 i 4) w jeden warunek. W projekcie programu lekowego punkty 3 i 4 będą tworzyć nową definicję progresji choroby, odnoszącą się do stężenia PSA oraz do pogorszenia stanu zdrowia wg ECOG, która obok pięciu innych warunków będzie stanowić kryteria zakończenia udziału w programie (dokładny opis zmian w rozdziale „2.2 Opis zmian w ocenianym programie lekowym”).

Zmiana zaostrzy kryteria zakończenia udziału pacjenta w programie, co utrudni wcześniejsze zakończenie leczenia i zwiększy ilość podań przypadającą na pacjenta, jednak należy podkreślić iż ilość podań na pacjenta nie przekroczy maksymalnej ilości podań przewidzianej w programie („leczenie w programie obejmuje 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni”).

Proponowana zmiana nie zmieniając kryteriów włączenia do programu, nie wpłynie na wzrost liczby pacjentów a jedynie zwiększy odsetek pacjentów otrzymujących średnio więcej niż [REDACTED] podań leku (wartość większą od średniej liczby podań w 2018 r. ale nie większą od 6) spośród wszystkich pacjentów już zakwalifikowanych do leczenia.

W celu przeprowadzenia obliczeń określono scenariusz istniejący odpowiadający refundacji dichloru radu Ra-223 w ramach programu B.56 w 2018 roku oraz scenariusz nowy zakładający wprowadzenie zmian w programie lekowym B.56.

W obliczeniach własnych AOTMiT przyjęto następujące założenia:

- Liczebność populacji w scenariuszu istniejącym i nowym przyjęto na poziomie 130 pacjentów, czyli liczby pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 w ramach programu B.56 w 2018 roku;
- Średnia liczba podań przypadająca na pacjenta przed wprowadzeniem zmian w wysokości [REDACTED] na podstawie danych za 2018 rok (scenariusz istniejący);
- Liczba podań po wprowadzeniu zaproponowanych zmian w wysokości 6 na podstawie zapisów programu lekowego B.56 (scenariusz nowy);
- Koszt refundacji dichloru radu Ra-223 w scenariuszu istniejącym na podstawie poniesionych kosztów na refundację dichlorkiem radu Ra-223 za 2018 rok, natomiast w scenariuszu nowym koszt wynikał z iloczynu ilości pacjentów (tj.: 130), maksymalnej ilości podań na pacjenta wynikającej z zapisów programu lekowego (tj. 6) i kosztu 1 ml dichloru radu Ra-223 w 2018 rok;

Wyniki

Wyniki analizy wykazały, iż przyjęcie maksymalnej ilości podań dichloru radu w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” będzie związane z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego w wysokości [REDACTED]

Ograniczenia

Należy podkreślić, że przyjęta w obliczeniach wartość 6 podań jest wartością maksymalną i pewnie nieosiągalną w praktyce klinicznej, dla porównania w badaniu rejestracyjnym ALSYMPCA średnia liczba podań na pacjenta dichloru radu Ra-223 wyniosła [REDACTED].

Obliczenia nie uwzględniają trendu wzrostowego w populacji pacjentów leczonych dichlorkiem radu Ra-223 (wzrost zaobserwowany na podstawie danych za 2018 rok i pierwsze półrocze 2019).

7. Źródła

Rekomendacje kliniczne i badania	
AUA 2018	American Urological Association (AUA) Guideline. CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER: AUA GUIDELINE 2018
ALSYMPCA	Parker C.et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. Engl J Med 2013; 369(3):213-223. (NCT00699751)
EAU 2017	EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer. European Association of Urology 2017 Guidelines 2017
EAU/ESTRO/SIOG 2016	EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer, Eur Urol. 2017 Apr;71(4):630-642. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002. Epub 2016 Aug 31.
PCWG 2	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 Mar 1;26(7):1148-59. Doi: 10.1200/JCO.2007.12.4487.
PCWG 3	Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol. 2016 Apr 20;34(12):1402-18. Doi: 10.1200/JCO.2015.64.2702. Epub 2016 Feb 22.
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013. Nowotwory układu moczowo-płciowego.
PTU/EAU 2011	Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza. Polskie Towarzystwo Urologiczne 2011
Pozostałe publikacje	
AWA OT.4351.7.2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza weryfikacyjna nr: OT.4351.7.2015 leku Xofigo (dichlorek radu-223) w ramach programu lekowego: Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C 61)
ChPL Xofigo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo. [dostęp: 30.01.2020 r.]
Opinia Rady Przejrzystości nr 156/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 156/2018 z dnia 2 lipca 2018 roku w sprawie oceny populacji pacjentów leczonych lekiem Xofigo (radium dichloridum Ra223) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r.

8. Załączniki

- 8.1. Projekt programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
- 8.2. Program lekowy B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
- 8.3. Dane pozyskane z bazy NFZ przekazanej Agencji dot. realizacji programu lekowego B.56