



IGNORANTIA NOCET

Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 04.12.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

4 grudnia 2020 r. zaktualizowano dane pochodzące z *Obwieszczenia MZ* oraz uzupełniono opis wyboru komparatora i zaktualizowano wytyczne w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.43.2020.KSM.6 z dnia 13 listopada 2020 r. Pierwotnie analiza została

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

zakończona 12 maja 2020 r.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	14
2. Metodyka.....	14
3. Problem zdrowotny	15
3.1. Wybór populacji docelowej.....	15
3.2. Definicja	15
3.3. Etiologia i patogeneza	17
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.4.1. Ocena stopnia złośliwości i zaawansowania choroby.....	21
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.5.1. Monitorowanie choroby	24
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	24
3.6.1. Obciążenie chorobą	26
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	27
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	27
3.7.2. Rekomendacje dotyczące finansowania enzalutamidu.....	36
4. Interwencja – enzalutamid	41
5. Komparatory	44
5.1. Deprywacja androgenowa.....	46

6. Efekty zdrowotne.....	50
7. Rodzaj i jakość dowodów	53
8. Kierunki analiz	54
8.1. Analiza kliniczna.....	54
8.2. Analiza ekonomiczna	56
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	56
9. Załączniki	58
9.1. Projekt Programu lekowego	58
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań</i> . 61	61
10. Spis tabel	62
11. Bibliografia.....	63

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – deprivacja androgenowa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUA	ang. <i>American Urological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DRE	ang. <i>digital rectal examination</i> – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego
EANM	ang. <i>European Association of Nuclear Medicine</i> – Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
ESTRO	ang. <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
ESUR	ang. <i>European Society of Urogenital Radiology</i> – Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HRPC	ang. <i>hormone-refractory prostate cancer</i> – hormonooporny rak gruczołu krokowego
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IARC	ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Skrót	Rozwinięcie
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LHRH/GnRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący / ang. <i>gonadotrophin releasing hormone</i> – gonadoliberyna
mCRPC	ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
MFS	ang. <i>metastasis-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od przerzutów
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
nmCRPC	ang. <i>nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCWG	ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i> – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRO	ang. <i>patient-reported outcomes</i> – punkty końcowe raportowane przez chorego
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
PSADT	ang. <i>PSA doubling time</i> – czas podwojenia PSA
PSAV	ang. <i>PSA velocity</i> – tempo wzrostu stężenia PSA
PSMA PET/CT	ang. <i>prostate-specific membrane antigen positron emission tomography / computed tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową z oznakowaniem antygenu błonowego gruczołu krokowego
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RADAR	ang. <i>Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence</i> – grupa zajmująca się opracowaniem zaleceń dotyczących radiograficznej oceny mającej na celu wykrycie nawrotu w zaawansowanej chorobie
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
TNM	ang. <i>Tumor, Lymph Nodes, Metastasis</i> – guz, węzły chłonne, przerzuty; klasyfikacja zaawansowania nowotworów
TPUS	ang. <i>transperineal ultrasonography</i> – ultrasonografia przekroczoza
TRUS	ang. <i>transrectal ultrasonography</i> – ultrasonografia przezodbytnicza
TURP	ang. <i>transurethral resection of the prostate</i> – przezcewkowa resekcja stercza
URPLWiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Skrót	Rozwinięcie
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych* (HTA, ang. *health technology assessment*) *Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Xtandi™ (ENZ, enzalutamid) stosowanego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, ang. *nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer*) wysokiego ryzyka, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

METODYKA

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

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

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

PROBLEM ZDROWOTNY

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u mężczyzn. Progresa raka gruczołu krokowego zachodzi w sposób ciągły, jednakże w jej przebiegu, na podstawie specyficznych parametrów biologicznych i klinicznych, można wyodrębnić stany kliniczne, które pozwalają przydzielić chorych do odpowiednich interwencji

terapeutycznych. Podstawą postępowania w zaawansowanym raku stercza jest zastosowanie leczenia hormonalnego, które ostatecznie prowadzi do obniżenia aktywności androgenowej. Terapia ta polega na wdrożeniu deprywacji androgenowej (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*), z wykorzystaniem terapii farmakologicznej (agonistów/antagonistów LHRH¹) lub kastracji chirurgicznej (orchidektomia). Leczenie to prowadzi do ablacji (blokady) androgenowej, umożliwiając zachowanie kastracyjnego stężenia testosteronu. Progresa choroby mimo stosowania ADT jest równoznaczna z wystąpieniem stanu opornego na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*). U chorych na CRPC identyfikacja odległych przerzutów na podstawie odpowiednich metod obrazowania stanowi główne kryterium umożliwiające rozróżnienie choroby przerzutowej od CRPC bez przerzutów.

nmCRPC cechuje wzrastające stężenie PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego), pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu, bez oznak przerzutów w badaniach radiograficznych. nmCRPC jest postrzegany jako stan chorobowy o zmiennym przebiegu, w którym miarą ryzyka wystąpienia przerzutów choroby są głównie stężenie PSA przed rozpoczęciem leczenia i wartość PSADT (ang. *PSA doubling time* – czas podwojenia PSA). Chorzy ze stężeniem PSA ≥ 8 ng/ml lub PSADT ≤ 10 miesięcy są uważani za osoby z wysokim ryzykiem szybkiej progresji choroby i mogą odnieść korzyść z wcześniejszego rozpoczęcia terapii ADT, podczas gdy osoby z niższym stężeniem PSA i PSADT > 10 miesięcy określani są jako chorzy na nmCRPC niskiego ryzyka.

W przypadku chorych na nmCRPC, u których objawy często nie są obserwowane lub mają one stosunkowo łagodny stopień nasilenia, obciążenie chorobą związane jest przede wszystkim z konsekwencjami związanymi z zastosowanym leczeniem, a rzadziej z samą chorobą. Stwierdzono, że na obniżenie jakości życia chorych wpływają działania niepożądane stosowanych terapii (głównie ADT), prowadząc do spadku sprawności fizycznej, witalności, czy progresji bólu. Ponadto, w niektórych grupach chorych, przede wszystkim starszych, u których występują choroby towarzyszące, powikłania leczenia mogą przewyższać potencjalne korzyści, prowadzić do utraty jakości życia, a nawet skracać przewidywaną jego długość, z uwagi na działania niepożądane. W związku z powyższym, istotnym jest podjęcie odpowiedniej, skutecznej terapii skutkującej poprawą jakości życia chorych.

¹ inaczej GnRH, ang. *luteinizing hormone-releasing hormone* – hormon uwalniający hormon luteinizujący / ang. gonadotrophin releasing hormone – gonadoliberyna

POPULACJA

Populację docelową dla produktu leczniczego Xtandi™ (enzalutamid), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi™*, stanowią dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Xtandi™ jest zatem zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym. Jej szacowana liczebność wynosi około 175-200 chorych..

AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych AUA 2020, EAU 2020, ESMO 2020, NCCN 2020 w schemacie postępowania terapeutycznego u chorych na nmCRPC uwzględnia najnowsze terapie możliwe do zastosowania w tej populacji – enzalutamid, apalutamid i darolutamid. W wytycznych PTU 2019 wskazano apalutamid lub enzalutamid. Organizacje te zalecają następujące postępowanie u chorych na nmCRPC:

- ⊗ zastosowanie **apalutamidu, darolutamidu lub enzalutamidu, wraz z kontynuacją ADT** – u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka (PSADT ≤10 miesięcy);
 - ⊗ **dodanie do ADT następujących opcji terapeutycznych** – u chorych na nmCRPC, gdy PSADT wynosi ≤10 miesięcy i gdy PSADT wynosi >10 miesięcy:
 - ⊗ **antyandrogenów I generacji (nilutamid, flutamid, bikalutamid);**
 - ⊗ **ketokonazolu z/bez hydrokortyzonu;**
 - ⊗ **kortykosteroidów (hydrokortyzon, prednizon, deksametazon);**
 - ⊗ **dietylostilbestrolu lub innych estrogenów;**
 - ⊗ **obserwacja z kontynuacją ADT** – zalecenie rekomendowane przez organizację NCCN i AUA, według AUA i NCCN terapia ta zalecana jest u chorych z niższym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT >10 miesięcy);
 - ⊗ **odstawienie antyandrogenów** – u chorych, u których choroba postępuje podczas stosowania łączonej blokady androgenowej, w celu wykluczenia odpowiedzi na odstawienie antyandrogenów;
 - ⊗ **systemowa chemioterapia lub immunoterapia** – nie jest zalecana poza badaniami klinicznymi.
-

Spośród wymienionych powyżej terapii, apalutamid, darolutamid, octan abirateronu², ketokonazol, czy leki z grupy estrogenów nie są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Z kolei, chemioterapia systemowa lub immunoterapia zalecane są do stosowania wyłącznie w ramach badań klinicznych. Pozostałe wtórne terapie hormonalne inne niż enzalutamid, czy apalutamid (np. flutamid, bicalutamid, kortykosteroidy) nie są zalecane przez europejskie organizacje a dowody na ich skuteczność są ograniczone, przez co siła rekomendacji określona przez oceniające je organizacje jest niska.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie enzalutamid stosowany u dorosłych mężczyzn chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka.

ENZ jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Uczestniczy on w blokowaniu kilku etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor. ENZ kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, a tym samym blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z kwasem deoksyrybonukleinowym, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie ENZ zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu.

KOMPARATORY

Biorąc pod uwagę zalecenia organizacji zajmujących się terapią chorych na nmCRPC oraz uwzględniając opcje terapeutyczne finansowane obecnie w Polsce w analizowanym wskazaniu, za komparatory dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowane ze środków publicznych są leki stosowane w ramach **ADT**, do których zaliczyć można agonistów LHRH (**goserelina**, **leuprorelina**, **tryptorelina**) oraz antagonistów LHRH (**degareliks**).

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

² zarejestrowany tylko u chorych z przerzutami

EFEKTY ZDROWOTNE

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny parametrów związanych z pojawieniem się przerzutów choroby (równoznacznych progresji choroby) lub zgonu (np. czas przeżycia wolnego od przerzutów/progresji choroby), przeżycia całkowitego chorych, progresji i odpowiedzi PSA, zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego, oceny punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia związanej ze zdrowiem, bólu) oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

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

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa enzalutamidu względem wybranych komparatorów tj. ADT (gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny, degarelikstu).

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

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych

leku Xtandi™ (enzalutamid) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi™ w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Xtandi™ (ENZ, enzalutamid) stosowanego w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, ang. *nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer*) wysokiego ryzyka, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

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

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

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

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊗ proponowana interwencja (I);
 - ⊗ proponowane komparatory (C);
-

- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi™*, enzalutamid wskazany jest do stosowania w terapii następujących chorych:

- ⊗ dorosłych mężczyzn chorych na CRPC wysokiego ryzyka bez przerzutów;
- ⊗ dorosłych mężczyzn chorych na CRPC z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- ⊗ dorosłych mężczyzn chorych na opornego CRPC z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

Populacja docelowa jest zgodna z *ChPL Xtandi™* i obejmuje jedno z zarejestrowanych wskazań, a mianowicie **dorosłych mężczyzn chorych na CRPC wysokiego ryzyka bez przerzutów**. Charakterystyka populacji jest dodatkowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego programu lekowego.

Szacowana liczebność wnioskowanej populacji wynosi około 175-200 chorych.

3.2. Definicja

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u mężczyzn. Progresja raka gruczołu krokowego zachodzi w sposób ciągły, jednakże w jej przebiegu, na podstawie specyficznych parametrów biologicznych i klinicznych, można wyodrębnić stany kliniczne, które pozwalają przydzielić chorych do odpowiednich interwencji terapeutycznych. Podstawą postępowania w zaawansowanym raku stercza jest zastosowanie leczenia hormonalnego, które ostatecznie prowadzi do obniżenia aktywności androgenowej. Terapia ta polega na wdrożeniu deprivacji androgenowej (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*), z wykorzystaniem terapii farmakologicznej lub kastracji chirurgicznej (orchidektomia). Leczenie to prowadzi do ablacji (blokady) androgenowej, umożliwiając

zachowanie kastracyjnego stężenia testosteronu. Progresa choroby mimo stosowania ADT jest równoznaczna z wystąpieniem stanu opornego na kastrację (CRPC³, ang. *castration-resistant prostate cancer*). U chorych na CRPC identyfikacja odległych przerzutów na podstawie odpowiednich metod obrazowania stanowi główne kryterium umożliwiające rozróżnienie choroby przerzutowej od CRPC bez przerzutów [Głogowski 2015, Mateo 2018].

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) z 2019 r., CRPC definiowany jest jako obecność kastracyjnego stężenia testosteronu tj. <50 ng/dl lub 1,7 nmol/l oraz jednej z następujących typów progresji choroby:

- ⊕ progresji biochemicznej – wzrost stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego) w kolejnych 3 badaniach wykonanych w odstępie jednego tygodnia, w tym dwa wzrosty stężenia PSA o >50% względem wartości początkowej (nadir) i wartość PSA >2 ng/ml, lub;
- ⊕ progresji radiologicznej – pojawienie się nowych zmian: ≥2 nowych zmian kostnych lub zmian w tkance miękkiej według kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe). Obecność wyłącznie progresji objawowej musi być zakwestionowana i poddana dalszym badaniom. Nie jest to wystarczające kryterium diagnostyczne CRPC [EAU 2019].

nmCRPC cechuje wzrastające stężenie PSA, pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu, bez oznak przerzutów w badaniach radiograficznych [FDA 2018a].

W 2016 r. PCWG3 (ang. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego) opublikowała zaktualizowane wytyczne dotyczące projektowania badań klinicznych i ustalania ich punktów końcowych. Według PCWG3, progresję raka gruczołu krokowego u chorych na nmCRPC należy definiować jako obecność kastracyjnego stężenia testosteronu (tj. ≤50 ng/dl), brak oznak

³ wyniki badań klinicznych nad nowymi lekami m.in. ENZ, przyczyniły się do zastąpienia wcześniej stosowanych terminów, takich jak HRPC (ang. *hormone-refractory prostate cancer* – hormonooporny rak gruczołu krokowego), określeniem CRPC. Określenie HRPC wynikało z licznych obserwacji wskazujących na progresję choroby u chorych z zaawansowanym rakiem poddanych hormonoterapii II rzutu. Termin CRPC wprowadzono w celu podkreślenia, że intrakrynowe/parakrynowe wytwarzanie androgenów ma istotne znaczenie w oporności komórek raka prostaty w terapii działającej supresyjnie na stężenie testosteronu. CRPC jest bowiem oporny na kastrację, ale nadal hormonowrażliwy [Drewniak 2013, Heidenreich 2011, Saad 2010]

przerzutów w badaniach radiograficznych oraz wzrost stężenia PSA o $\geq 25\%$ względem nadiru (biorąc pod uwagę, iż wartość początkowa wynosi $\geq 1,0$ ng/ml), ze wzrostem stężenia PSA o ≥ 2 ng/ml powyżej nadir, które muszą być potwierdzone powtórным badaniem ≥ 3 tygodnie później [Alpajaro 2018, Mateo 2018, Scher 2016].

Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów jest postrzegany jako stan chorobowy o zmiennym przebiegu, w którym miarą ryzyka wystąpienia przerzutów choroby są głównie stężenie PSA przed rozpoczęciem leczenia i wartość PSADT⁴ (ang. *PSA doubling time* – czas podwojenia PSA). Chorzy ze stężeniem PSA ≥ 8 ng/ml lub PSADT ≤ 10 miesięcy są uważani za osoby z **wysokim ryzykiem szybkiej progresji choroby** i mogą odnieść korzyść z wcześniejszego rozpoczęcia terapii ADT, podczas gdy osoby z niższym stężeniem PSA i PSADT > 10 miesięcy określani są jako chorzy na nmCRPC niskiego ryzyka [Alpajaro 2018, NCCN 2019].

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia CRPC nie została jeszcze dobrze poznana. W patogenezie raka stercza rozważa się czynniki hormonalne, genetyczne, ekologiczne i zakaźne. Wśród najbardziej istotnych czynników ryzyka wystąpienia raka gruczołu krokowego wymienia się podeszły wiek, pochodzenie etniczne, czy uwarunkowania genetyczne [EAU 2019, PTOK 2013].

Rak gruczołu krokowego rozpoznawany jest zazwyczaj u mężczyzn po 65. r.ż. Ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego jest kilkakrotnie wyższe u osób, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na raka gruczołu krokowego. Dziedziczny rak prostaty dotyczy około 9% zachorowań i jest rozpoznawany, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej 3 krewnych pierwszej linii lub u przynajmniej 2 w wieku poniżej 55 lat. Mężczyźni pochodzenia afrykańskiego wykazują wyższą częstość występowania raka prostaty, a przebieg ich choroby jest bardziej agresywny. U Japończyków występuje niższe ryzyko zachorowania w porównaniu z mężczyznami żyjącymi na zachodzie. Jednak ryzyko to zwiększy się, jeżeli Japończyk przeniesie się z Japonii do Kalifornii, osiągając poziom ryzyka zbliżony do charakterystycznego dla Amerykanów, co implikuje rolę czynników środowiskowych i dietetycznych w rozwoju choroby [EAU 2019, PTOK 2013].

⁴ Parametr ten odzwierciedla szybkość wzrostu PSA w czasie i dostarcza informacji o ryzyku progresji

Uważa się, że na rozwój choroby mogą wpływać wybrane czynniki dietetyczne/żywnościowe, takie jak spożycie kalorii (odzwierciedlane przez masę ciała), ilość tłuszczów i nabiału w diecie, spożywanie alkoholu, likopenu, mięsa, fitoestrogenów, witamin D, czy E oraz selenu. Jednakże ostateczny wpływ tych czynników na zmniejszenie lub zwiększenie ryzyka zachorowania na raka prostaty wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach [EAU 2019].

Wśród możliwych czynników etiologicznych raka gruczołu krokowego wymieniane są także m.in. palenie papierosów, ekspozycja na promienie ultrafioletowe oraz czynniki zawodowe [EAU 2019].

Raka prostaty cechuje wieloogniskowy i heterogenny charakter oraz obecność wielu różnych subpopulacji komórek nowotworowych. Rak gruczołu krokowego jest nowotworem hormonozależnym. Jednak po upływie około 12-24 miesięcy leczenie hormonalne za pomocą ADT przestaje być skuteczne i u chorych dochodzi do progresji choroby. Oporny na manipulację hormonalną rak może być nadal wrażliwy na działanie androgenów. Terapia hormonalna prowadzi do obniżenia produkcji testosteronu przez jądra i indukuje mechanizmy adaptacyjne w komórkach raka gruczołu krokowego. W nadnerczach i tkance nowotworowej synteza androgenów jest nadal kontynuowana w ilości niezbędnej do wzrostu guza (stymulacja autokrylna) pomimo utrzymującego się kastracyjnego stężenia testosteronu. Szlak androgeny-receptor androgenowy pozostaje stale aktywny w komórkach CRPC u chorych z kastracyjnym stężeniem testosteronu w surowicy krwi. W związku z odkryciem powyższego mechanizmu, stwierdzono iż do głównych przyczyn rozwoju CRPC zalicza się nadekspresję receptora androgenowego w komórkach raka gruczołu krokowego oraz wzrost syntezy androgenów w komórkach raka gruczołu krokowego (wytwarzanie *de novo* androgenów oraz produkcja testosteronu i dihydrotestosteronu z androgenów nadnerczowych) [EAU 2019, Szliszka 2013, Szliszka 2013a].

Większość nowotworów gruczołu krokowego (95%) stanowią gruczolakoraki, rzadko występują raki neuroendokrynne, drobnokomórkowe oraz raki przejściowokomórkowe. Około 70% nowotworów powstaje w obwodowej strefie gruczołu krokowego i może być wieloogniskowa [EAU 2019, Skoneczna 2011].

Charakterystyczną cechą raka gruczołu krokowego jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonerczowych. W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych, szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych. Skutkuje to rozwojem wodonercza i niewydolności nerek.

Znacznemu zaawansowaniu choroby na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych oraz przerzuty odległe. Powstają one w wyniku rozprzestrzenienia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych [PTOK 2013].

3.4. Rozpoznawanie

Podstawowymi narzędziami służącymi w diagnostyce raka gruczołu krokowego są:

- ⊗ badanie *per rectum* – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego (DRE, ang. *digital rectal examination*);
- ⊗ oznaczenie stężenia PSA w surowicy;
- ⊗ ultrasonografia z biopsją stercza i oszacowaniem stopnia zaawansowania oraz stopnia złośliwości choroby według skali Gleasona [EAU 2019, PTOK 2013].

Rozpoznanie ostateczne stwierdza się na podstawie weryfikacji histopatologicznej gruczolakoraka w wycinkach gruczołu krokowego pobranych metodą biopsji rdzeniowej (ang. *biopsy cores*) lub w próbkach pobranych w trakcie przezcewkowej resekcji stercza (TURP, ang. *transurethral resection of the prostate*) lub prostatektomii łagodnego powiększenia gruczołu krokowego [EAU 2019].

Większość przypadków raka prostaty znajduje się w strefie obwodowej gruczołu krokowego i może być wykryta za pomocą DRE, jeżeli jego objętość wynosi $\geq 0,2$ ml. U około 18% chorych rak prostaty jest wykrywany na podstawie tylko nieprawidłowego wyniku DRE, niezależnie od stężenia PSA. Nieprawidłowy DRE u chorych ze stężeniem PSA ≤ 2 ng/ml ma dodatnią wartość predykcyjną wynoszącą od 5% do 30%. Nieprawidłowy wynik badania DRE jest bezwzględnym wskazaniem do wykonania biopsji, ze względu na zwiększone ryzyko złośliwości nowotworu [EAU 2019].

PSA jest proteazą serynową produkowaną prawie wyłącznie przez nabłonek gruczołowy gruczołu krokowego. PSA nie jest biologicznym znacznikiem (markerem) swoistym dla raka gruczołu krokowego, jest natomiast swoisty dla tkanki gruczołowej gruczołu krokowego. Do zwiększenia stężenia PSA w surowicy może dojść u chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego, zapalenie gruczołu krokowego lub u mężczyzn, u których istnieją inne zmiany w gruczole krokowym, niemające charakteru nowotworu złośliwego. Rola PSA w rozpoznawaniu i określaniu stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego zwiększa się. Oznaczanie stężenia PSA w surowicy stosuje się powszechnie w diagnostyce raka gruczołu krokowego. Badanie to wykorzystuje się też w monitorowaniu nawrotu choroby nowotworowej

po wstępnym leczeniu oraz w ocenie skuteczności terapii. Stężenie PSA, jako zmienna niezależna, jest lepszym czynnikiem prognostycznym raka niż badanie DRE lub ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*) [EAU 2019, Kohli 2011].

Obecnie dostępnych jest wiele różnych zestawów diagnostycznych służących do określenia stężenia PSA w surowicy. Dotychczas jednak nie określono międzynarodowego standardu do powszechnego stosowania. Stężenie PSA w surowicy jest parametrem ciągłym, gdzie wyższa wartość, oznacza większe prawdopodobieństwo obecności raka prostaty. U wielu mężczyzn można jednak wykryć nowotwór mimo niskiego stężenia PSA w surowicy [EAU 2019].

Konieczność wykonania biopsji stercza powinna być określona na podstawie stężenia PSA i/lub nieprawidłowego badania DRE. Pod uwagę należy wziąć także wiek chorego, potencjalne choroby towarzyszące i konsekwencje związane z leczeniem. Jednorazowo podwyższone stężenie PSA nie powinno decydować o natychmiastowej biopsji. Stężenie PSA powinno być zweryfikowane po kilku tygodniach w tym samym laboratorium, z zastosowaniem tej samej metody oznaczania w standardowych warunkach. Wykonywanie biopsji pod kontrolą ultrasonografii (dostęp przezodbytniczy (TRUS) lub przezkroczykowy (TPUS, ang. *transperineal ultrasonography*) obecnie uważa się za standard. Wskaźniki wykrywalności nowotworów są porównywalne dla obu metod (gdy są wykonywane bez wcześniejszego obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego), jednak niektóre dowody sugerują zmniejszenie ryzyka zakażeń podczas stosowania metody TPUS [EAU 2019].

Wykonanie badań obrazowych umożliwia dalszą ocenę zaawansowania raka gruczołu krokowego. Zastosowanie czułych technik obrazowania, takich jak PSMA PET/CT (ang. *prostate-specific membrane antigen positron emission tomography / computed tomography* – pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową z oznakowaniem antygenu błonowego gruczołu krokowego) lub rezonansu magnetycznego całego ciała, może spowodować, że u większej liczby chorych będzie możliwe wczesne rozpoznanie choroby przerzutowej. Wśród badań obrazowych zastosowanie ma także m.in. scyntygrafia kości (wykonywana u chorych z objawami wskazującymi na możliwość wystąpienia przerzutów do kości), tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, czy rentgenografia klatki piersiowej, które pozwalają na ocenę zaawansowania choroby i stwierdzenie ewentualnych przerzutów do innych narządów [EAU 2019, PTOK 2013].

3.4.1. Ocena stopnia złośliwości i zaawansowania choroby

Złośliwość raka gruczołu krokowego ocenia się według skali (sumy) Gleasona, będącej sumą dwóch stopni złośliwości dominujących w materiale pobranym w czasie biopsji, oznaczonych w zakresie od 1-5. Sumaryczny wynik poniżej 6 odpowiada złośliwości małej, 6-7 – umiarkowanej, a powyżej 7 – złośliwości dużej [PTOK 2013].

Rak gruczołu krokowego klasyfikuje się również według stopnia zaawansowania, który oceniany jest w skali TNM (ang. *Tumor, Lymph Nodes, Metastasis* – guz, węzły chłonne, przerzuty). Ocenie poddaje się trzy najistotniejsze cechy w rozwoju choroby nowotworowej:

- ⊗ T – wielkości guza pierwotnego,
- ⊗ N – obecności (lub braku) przerzutów w węzłach chłonnych,
- ⊗ M – obecności (lub braku) przerzutów odległych [UICC 2017].

W przypadku opornego na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów u chorych nie stwierdza się przerzutów odległych, co oznacza się jako M0. W związku z powyższym często zamiennie używa się terminów M0 CRPC i nmCRPC.

W ocenie stopnia złośliwości przydatna jest również skala ISUP (ang. *International Society of Urological Pathology*), która ogranicza liczbę możliwych stopni do pięciu, w celu uspojnienia oceny raka gruczołu krokowego z tymi dla innych nowotworów, wyeliminowania anomalii sprawiającej, że najwyżej zróżnicowane nowotwory gruczołu krokowego mają ocenę 6 w skali Gleasona oraz w zdefiniowaniu rozróżnienia pomiędzy wynikiem w skali Gleasona 7(3+4) a 7(4+3). [EAU 2019]

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie punktacji w skali Gleasona i ISUP.

Tabela 1.
Skala Gleasona vs skala ISUP

Sala Gleasona	Skala ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 lub 3+5 lub 5+3)	4
9-10	5

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny, powikłania

Objawy raka gruczołu krokowego są zróżnicowane w zależności od stopnia zaawansowania choroby. nmCRPC ma dość heterogenny charakter. Choroba może przez długi czas przebiegać bezobjawowo lub powodować nieznaczne objawy i ulegać powolnej progresji aż do stadium z przerzutami. Obserwowane dolegliwości mogą przypominać objawy typowe dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Czasem do objawów dołącza się krwinkomocz. W miarę powiększania się guza może dochodzić do zastoju moczu w pęcherzu, a następnie nawet do wodonercza i niewydolności nerek [Hong 2014, Wysocki 2014].

Do najczęściej wymienianych objawów i powikłań związanych z nmCRPC należą:

- ⊗ objawy/powikłania związane z układem moczowym – nagłace parcie na mocz, konieczność przerywania snu w celu oddania moczu, częste oddawanie moczu w trakcie dnia, nietrzymanie moczu, uczucie niepełnego wypróżnienia po oddaniu moczu, trudności w rozpoczęciu oddawania moczu, oddawanie moczu wąskim strumieniem oraz uczucie bólu lub pieczenia podczas oddawania moczu;
- ⊗ zaburzenia seksualne – zaburzenia wzwodu prącia, niezdolność do osiągnięcia orgazmu, brak zainteresowania aktywnością seksualną;
- ⊗ zaburzenia psychiczne – rozwijają się głównie w przebiegu choroby i obejmują: frustrację, lęk, nerwowość i zaburzenia depresyjne związane z diagnozą, objawami, leczeniem czy uzyskaniem odpowiedniego stężenia PSA;
- ⊗ pozostałe objawy/powikłania, takie jak: problemy ze snem, uderzenia gorąca, utrata energii, zmęczenie, ból, zaburzenia pracy jelit, utrata apetytu [Tomaszewski 2017].

Rak może szerzyć się naciekając przylegające narządy takie jak pęcherz moczowy, pęcherzyki nasienne i odbytnica. Ponadto komórki nowotworowe mogą przenosić się z krwią i limfą powodując powstawanie przerzutów w węzłach chłonnych i odległych narządach. W miarę zaawansowania choroby oraz w chwili pojawienia się przerzutów odległych mogą wystąpić bóle w okolicy kręgosłupa lędźwiowego, objawy ucisku rdzenia kręgowego, postępująca utrata masy ciała, narastające objawy związane z oddawaniem moczu (wymienione powyżej) oraz inne dolegliwości. Ostatecznie u około 1/3 chorych na nmCRPC rozwiną się przerzuty, głównie do kości [Hong 2014, Petrasz 2015, Wysocki 2014].

Przebieg naturalny

Rak prostaty w większości przypadków powstaje w strefie obwodowej gruczołu krokowego i ma charakter wielogniskowy. W historii naturalnej raka prostaty można wyróżnić kilka etapów:

- ⊗ powstanie zmiany przednowotworowej;
- ⊗ uformowanie pierwotnego ogniska, umiejscowionego zwykle w strefie obwodowej stercza;
- ⊗ objęcie większego obszaru stercza przez nowotwór;
- ⊗ naciekanie pozasterczowe;
- ⊗ szerzenie się raka drogą naczyń chłonnych z tworzeniem przerzutów w węzłach chłonnych oraz szerzenie się drogą naczyń krwionośnych z tworzeniem przerzutów odległych, umiejscowionych głównie w kościach [Szymański 2011].

Rokowanie

Czynniki rokownicze można podzielić na następujące kategorie:

- ⊗ zależne od chorego – wiek, stan zdrowia chorego (oceniany np. na podstawie skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – grupa badawcza zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych), nazywanej też skalą Zubroda, czy skalą WHO⁵), obecność chorób współistniejących;
- ⊗ zależne od nowotworu – stopień zaawansowania nowotworu (na podstawie klasyfikacji TNM), punktacja w skali Gleasona, stężenie PSA, odsetek wycinków z naciekaniami nowotworu;
- ⊗ zależne od leczenia – typ leczenia, dawki leków [AUA 2018, Crook 2013].

⁵ stopnie sprawności w skali ECOG definiowane są w następujący sposób: 0 – prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń; 1 – obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy; 2 – zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia; 3 – ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia; 4 – konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby; 5 – zgon

Ponadto wykazano, że istotnym czynnikiem, który wpływa na rokowanie u chorych na nmCRPC jest PSADT. Wyniki badań wskazują, że ryzyko wystąpienia przerzutów do kości lub zgonu znacznie wzrasta, gdy PSADT jest krótszy niż 8-9 miesięcy [Hong 2014, Howard 2017].

U chorych na nmCRPC przerzuty choroby pojawiają się zwykle w czasie 1-2 lat. Wystąpieniu przerzutów zwykle towarzyszy obniżenie jakości życia, nasilenie objawów oraz ograniczenie oczekiwanej długości życia chorych. Przeżycie całkowite u chorych na CRPC z przerzutami wynosi jedynie około 2,5 lat [Fujimura 2009, Smith 2005, Yan 2013].

3.5.1. Monitorowanie choroby

Optymalne monitorowanie chorych na nmCRPC pozostaje kwestią kontrowersyjną w rutynowej praktyce klinicznej. Strategie dotyczące ponownej oceny chorych za pomocą obrazowania nie są spójne. W celu wczesnej identyfikacji przerzutów choroby u chorych na nmCRPC, grupa RADAR (ang. *Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence* – grupa zajmująca się opracowaniem zaleceń dotyczących radiograficznej oceny mającej na celu wykrycie nawrotu w zaawansowanej chorobie) zaleca przeprowadzenie badań obrazowych (skanu kości i tomografii komputerowej) w przypadku stwierdzenia stężenia PSA ≥ 2 ng/ml. W przypadku gdy wynik badań jest ujemny, należy je powtórzyć, gdy stężenie PSA osiągnie wartość 5 ng/ml, a następnie przeprowadzić je ponownie po każdym podwojeniu PSA (oznaczenie na podstawie badania PSA wykonywanego co 3 miesiące) w przypadku chorych bezobjawowych. Grupa RADAR zaleca również wykonanie odpowiednich badań u chorych objawowych, niezależnie od stężenia PSA [Crawford 2014, Mateo 2018].

U chorych na nmCRPC wykazano związek niektórych parametrów, np. początkowego stężenia PSA, tempa wzrostu stężenia PSA (PSAV, ang. *PSA velocity*), czy PSADT z wystąpieniem punktów końcowych takich jak czas do wystąpienia przerzutów do kości, MFS (ang. *metastasis-free survival* – czas przeżycia wolnego od przerzutów) i OS (ang. *overall survival* – przeżycie całkowite). Parametry te są powszechnie stosowane w celu określenia, którzy chorzy na nmCRPC powinni przejść badania obrazowe i jak często powinny być one wykonywane [EAU 2019, Mateo 2018].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak gruczołu krokowego jest obecnie pierwszym pod względem częstości nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn w Polsce. Dodatkowo w Polsce liczba nowo

rozpoznawanych zachorowań na ten nowotwór szybko się zwiększa – każdego roku notuje się około 2-2,5% więcej nowych zachorowań niż w poprzednim [KRN 2017a, Wysocki 2014].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w 2017 r. wyniosła w Polsce 16 253, a liczba zgonów 5 365. Zgodnie z informacjami należącej do Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC, ang. *International Agency for Research on Cancer*) w 2018 r. szacowany surowy współczynnik zachorowalności na raka prostaty wśród osób w wieku >20 lat w Polsce wynosił 102,6 na 100 000 mężczyzn (14 712 nowych przypadków), chorobowość wynosiła 347,5 na 100 000 mężczyzn (chorobowość 5-cio letnia: 49 815), natomiast liczba zgonów z powodu nowotworu – 4 467 chorych [IARC WHO 2018, KRN 2017a, KRN 2017b].

Prognoza Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii w Warszawie przewiduje 17 809 nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w 2020 r. oraz 22 344 w 2025 r., co pokazuje tendencję wzrostową. Według IARC wartości te będą wynosić w 2020 r. i 2040 r. odpowiednio 16 182 oraz 20 631 – w przypadku nowych zachorowań oraz 6 012 i 9 867 – w przypadku zgonów [Didkowska 2009, IARC WHO 2018].

Wykrywalność raka gruczołu krokowego w ostatnim dwudziestoleciu znacznie się zwiększa, głównie dzięki upowszechnieniu oznaczania stężenia PSA w surowicy (umożliwia to wykrywanie bezobjawowego raka gruczołu krokowego). Jednakże umieralność mężczyzn w wieku ≥65 lat z powodu raka prostaty jest w ostatnich latach w Polsce na poziomie nieznacznie wyższym od przeciętnego dla Unii Europejskiej (w 2014 r. o niecałe 7%). Tempo spadku współczynnika zgonów jest w Polsce wolniejsze niż średnie dla Unii Europejskiej, co powoduje, że niekorzystna dla polskich mężczyzn nadwyżka umieralności powiększa się [PTOK 2013, Wojtyniak 2016].

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

3.6.1. Obciążenie chorobą

Rak gruczołu krokowego powoduje znaczne obniżenie jakości życia, związane z obciążeniem fizycznym i psychicznym chorego i jego rodziny.

Te wielopłaszczyznowe problemy mają wpływ na postrzeganie przez chorego jakości życia. Opieka nad chorym na raka gruczołu krokowego nie powinna ograniczać się jedynie do leczenia danego przypadku medycznego. Ważnym jest uwzględnienie jakości życia chorego. Podkreśla się wagę zrozumienia życzeń i preferencji chorego, aby wybrać optymalną opcję terapeutyczną. Istnieją wyraźne dowody na to, że wciąż wielu chorych jest nieusatysfakcjonowanych z uzyskanych efektów leczenia i wymaga profesjonalnego wsparcia w czasie diagnozy i leczenia raka gruczołu krokowego [PTU 2019].

Obecność objawów związanych z trudnościami w oddawaniu moczu, zaburzeniami seksualnymi, bólem i postępującym zmęczeniem powoduje zmniejszenie aktywności fizycznej i wycofanie się społeczne chorych. Dodatkowo, nieobecność w pracy, spowodowana potrzebą wykonania badań, czy hospitalizacją oraz – w przypadku rodzin – koniecznością opieki nad chorym, wpływa negatywnie na status ekonomiczny chorych i ich opiekunów [Skiba 2015].

W przypadku chorych na nmCRPC, u których objawy często nie są obserwowane lub mają one stosunkowo łagodny stopień nasilenia, obciążenie chorobą związane jest przede wszystkim z konsekwencjami związanymi z zastosowanym leczeniem, a rzadziej z samą chorobą. Stwierdzono, że na obniżenie jakości życia chorych wpływają działania niepożądane stosowanych terapii (głównie ADT), prowadząc do spadku sprawności fizycznej, witalności, czy progresji bólu. Ponadto, w niektórych grupach chorych, przede wszystkim starszych,

u których występują choroby towarzyszące, powikłania leczenia mogą przewyższać potencjalne korzyści, prowadzić do utraty jakości życia, a nawet skracać przewidywaną jego długość, z uwagi na działania niepożądane. W związku z powyższym, istotnym jest podjęcie odpowiedniej, skutecznej terapii skutkującej utrzymaniem lub poprawą jakości życia chorych [Skiba 2015, Tomaszewski 2017].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów, opublikowane przez zagraniczne organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na nmCRPC. Na stronach polskich organizacji zajmujących się terapią chorych na raka gruczołu krokowego (PTU (Polskie Towarzystwo Urologiczne), PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)) nie odnaleziono odrębnie opracowanych wytycznych dotyczących analizowanej populacji chorych. Na stronie PTU odnaleziono jedynie informacje wskazujące, iż organizacja ta przyjęła wytyczne opracowane przez Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne. W niniejszym rozdziale przedstawiono najnowsze wytyczne opublikowane na stronie EAU⁶ (tj. *EAU 2020*). Jednakże, odnaleziono dokument opracowany przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii oraz Fundację Ekspertów dla Zdrowia zawierający m.in. zalecenia PTU dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie raka gruczołu krokowego. Opisano je w niniejszym rozdziale [PTU 2019].

⁶ opublikowana na stronie PTU publikacja pochodzi z 2011 r.

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ⁷	Rok wydania	Cel
AUA	2020	Leczenie chorych na CRPC
EAU*	2020	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
ESMO	2020	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz obserwacji w zakresie raka gruczołu krokowego
NCCN	2020	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
PTU	2019	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie raka gruczołu krokowego
ASCO	2017	Leczenie hormonalne II linii u chorych na CRPC, niepoddanych uprzednio chemioterapii

*wytyczne EAU zostały opracowane przy współpracy z organizacjami ESUR (ang. *European Society of Urogenital Radiology* – Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej), EANM (ang. *European Association of Nuclear Medicine* – Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej) i ESTRO (ang. *European Society for Radiotherapy and Oncology* – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii)

Spśród odnalezionych wytycznych klinicznych AUA 2020, EAU 2020, ESMO 2020, NCCN 2020 w schemacie postępowania terapeutycznego u chorych na nmCRPC uwzględnia najnowsze terapie możliwe do zastosowania w tej populacji – enzalutamid, apalutamid i darolutamid. W wytycznych PTU 2019 wskazano apalutamid lub enzalutamid. Z kolei wytyczne ASCO nie zawierają informacji na temat tych leków, zapewne z powodu dat powstania dokumentów, tj. przed opublikowaniem ostatecznych wyników badań dla enzalutamidu i apalutamidu stosowanych w populacji chorych na nmCRPC oraz przed wydaniem zezwolenia na dopuszczenie do obrotu przez FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) i EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) powyższych leków u chorych na nmCRPC⁸.

U chorych na nmCRPC EAU, NCCN, AUA oraz ESMO zalecają następujące postępowanie terapeutyczne:

⁷ NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; AUA, ang. *American Urological Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne; ASCO, ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

⁸ we wnioskowanym wskazaniu (chorzy na nmCRPC) FDA wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla enzalutamidu 13 lipca 2018 r. [*FDA enzalutamid 2018*], natomiast dla apalutamidu 14 lutego 2018 r. [*FDA apalutamid 2018*], natomiast pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez EMA enzalutamid uzyskał 20 września 2018 r. [*EMA enzalutamid 2018*], a apalutamid 15 listopada 2018 r. [*EMA apalutamid 2018*]

- ⊗ zastosowanie **apalutamidu lub enzalutamidu oraz darolutamidu wraz z kontynuacją ADT** – wskazane u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka (PSADT \leq 10 miesięcy). Zalecenia te mają wysoką siłę rekomendacji. Apalutamid i darolutamid nie są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce;
- ⊗ **dodanie do ADT następujących opcji terapeutycznych** (rekomendacja NCCN dla chorych na nmCRPC, gdy PSADT wynosi \leq 10 miesięcy i gdy PSADT wynosi $>$ 10 miesięcy):
 - ⊗ **antyandrogenów I generacji (nilutamid, flutamid, bikalutamid)** – flutamid finansowany jest w Polsce w ramach wykazu leków refundowanych w terapii nowotworów złośliwych, a bikalutamid w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego;
 - ⊗ **ketokonazolu z/bez hydrokortyzonu** – ketokonazol nie jest lekiem refundowanym w Polsce we wnioskowanym wskazaniu;
 - ⊗ **kortykosteroidów (hydrokortyzon, prednizon, deksametazon)** – prednizon finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu leków refundowanych m.in. we wskazaniu nowotwory złośliwe, podobnie jak deksametazon, który finansowany jest m.in. w leczeniu wspomagającym nowotworów złośliwych;
 - ⊗ **estrogenów, w tym dietylostilbestrolu** – leki z grupy estrogenów nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.
- ⊗ **obserwacja z kontynuacją ADT** – zalecenie rekomendowane przez organizację NCCN i AUA, według AUA i NCCN terapia ta zalecana jest u chorych z niższym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT $>$ 10 miesięcy);
- ⊗ **odstawienie antyandrogenów** – rekomendacja NCCN;
- ⊗ **systemowa chemioterapia lub immunoterapia** – wg AUA nie jest zalecana poza badaniami klinicznymi.

Jak wspomniano powyżej, wytyczne ASCO nie uwzględniają najnowszych dostępnych terapii możliwych do zastosowania u chorych na nmCRPC, tj. enzalutamiu, czy apalutamidu. ASCO rekomenduje leczenie chorych na nmCRPC niepoddanych wcześniej chemioterapii, z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów za pomocą terapii hormonalnych II linii – najlepiej w ramach badań klinicznych, po dyskusji z chorym na temat ograniczonych dowodów naukowych, potencjalnego ryzyka, korzyści, kosztów i preferencji chorego. Organizacja ta wskazuje także, iż alternatywne opcje terapeutyczne dla chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka obejmują obserwację z kontynuacją utrzymywania kastracyjnego stężenia

testosteronu. U chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka chemioterapia lub immunoterapia nie są zalecane, z wyjątkiem zastosowania w ramach badań klinicznych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis wytycznych.

Tabela 4.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na nmCRPC oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 1 listopada 2020 r., Katalog JGP]
AUA 2020	U chorych na nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów (PSADT ≤10 mies.) zaleca się zastosowanie apalutamidu, darolutamidu oraz enzalutamidu, z kontynuacją ADT [Standard, A].	ADT Goserelina (Reseligo[®], Xanderla[®], Xanderla LA[®], Zoladex[®], Zoladex LA[®]),
EAU 2020	Chorym na nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów (PSADT <10 miesięcy) zaleca się terapię z zastosowaniem apalutamidu, enzalutamidu oraz darolutamidu , aby wydłużyć czas do wystąpienia przerzutów [silna rekomendacja].	Leuprorelina (Eligard[®], Leuprostin[®]), Tryptorelina (Diphereline SR[®]):
ESMO 2020	Chorym na nmCRPC (brak przerzutów stwierdzony za pomocą scyntygrafii kości lub tomografii komputerowej) z wysokim ryzykiem progresji choroby zaleca się terapię: <ul style="list-style-type: none"> • ADT + apalutamid [I, B]; • ADT + darolutamid [I, B]; • ADT + enzalutamid [I, B]. 	M.in. Wykaz leków refundowanych: m.in. wskazanie: nowotwory złośliwe – rak prostaty; Poziom odpłatności: ryczałt.
NCCN 2020	Aktywacja receptora androgenowego i autokrynowa/parakrynowa synteza androgenów są potencjalnymi mechanizmami odpowiedzialnymi za nawrót raka gruczołu krokowego podczas terapii ADT (CRPC). W związku z powyższym, należy kontynuować terapię z zastosowaniem agonisty/antagonisty LHRH¹¹ podczas stosowania dodatkowych terapii nmCRPC w celu utrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu (<50 ng/dl). Gdy choroba stanie się oporna na początkową terapię ADT ¹² , istnieje wiele opcji terapeutycznych, możliwych do wdrożenia, których stosowanie wiąże się z uzyskaniem korzyści klinicznych przez chorych. Dobór odpowiednich opcji terapeutycznych zależy od stwierdzenia obecności przerzutów na podstawie konwencjonalnego obrazowania, od typu choroby (M0 vs M1 CRPC) oraz występowania objawów.	Wykaz leków refundowanych: wskazanie: zaważowany hormonozależny rak gruczołu krokowego; Poziom odpłatności: ryczałt. Orchidektomia, np. jednostronna: JGP⁹: L72A zabiegi moszny, jądra, najądrza i nasieniowodu >17. r.ż. Antagoniści receptora androgenowego – niesteroidowe antyandrogeny II generacji Apalutamid (Erleada[®]) produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.

⁹ Jednorodne Grupy Pacjentów

¹¹ inaczej GnRH, ang. *luteinizing hormone-releasing hormone* – hormon uwalniający hormon luteinizujący / ang. *gonadotrophin releasing hormone* – gonadoliberyna

¹² wśród ADT wymienia się także orchidektomię – zabieg operacyjny mający na celu usunięcie jąder

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 1 listopada 2020 r., Katalog JGP]
	<p>U chorych na nmCRPC, gdy PSADT wynosi ≤ 10 miesięcy zaleca się wtórne leczenie hormonalne oparte na zastosowaniu następujących terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ antyandrogenów II generacji, tj. apalutamidu, enzalutamidu lub darolutamidu [1]; ⊗ pozostałych wtórnych terapii hormonalnych, tj: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ antyandrogenów I generacji (nilutamid, flutamid, bicalutamid) [2A]; ⊗ ketokonazolu z/bez hydrokortyzonu [2A]; ⊗ kortykosteroidów (hydrokortyzon, prednizon, deksametazon) [2A]; ⊗ estrogenów, w tym dietylostilbestrolu (DES) [2A]; ⊗ wycofanie terapii antyandrogenowych [2A]. <p>Dla żadnej z ww. wtórnych terapii hormonalnych nie wykazano, aby przedłużały czas przeżycia w randomizowanych badaniach klinicznych.</p>	<p>Enzalutamid (Xtandi™) <u>Program lekowy</u>: B.56. leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10¹⁰ C61) – do leczenia w ramach programu kwalifikują się chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie lub z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu. <u>Poziom odpłatności</u>: bezpłatny</p> <p>Darolutamid (Nubeqa®) produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p> <p>Antagoniści receptora androgenowego – niesteroidowe antyandrogeny I generacji</p> <p>Nilutamid produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p> <p>Flutamid (Apo-Flutam®, Flutamid Egis®) <u>Wykaz leków refundowanych</u>: wskazanie: nowotwory złośliwe; <u>Poziom odpłatności</u>: bezpłatny do limitu.</p>
PTU 2019	<p>U chorych na nmCRPC, gdy PSADT wynosi > 10 miesięcy można rozważyć obserwację lub zastosowanie pozostałych wtórnych terapii hormonalnych (opisanych powyżej), ze względu na stosunkowo łagodną historię choroby w tej populacji [2A].</p> <p>Obserwacja obejmuje monitorowanie przebiegu choroby z oczekiwaniem na terapię paliatywną w celu leczenia rozwijających się objawów lub oczekiwaniem na zmiany w wynikach badań lub stężeniu PSA sugerujących, że objawy mogą niebawem wystąpić.</p> <p>Gdy stężenie PSA nadal rośnie, należy rozważyć zmianę lub podtrzymanie obecnie stosowanej terapii i kontynuować obserwację chorych.</p> <p>U chorych M0 z mCRPC i dużym ryzykiem rozwinięcia przerzutów (czas podwojenia PSA ≤ 10 miesięcy) zaleca się włączenie leczenia apalutamidem lub enzalutamidem w celu odroczenia czasu do wystąpienia przerzutów [silna rekomendacja].</p> <p>Wybranych chorych na nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów, którzy nie chcą lub u których <u>nie jest możliwe zastosowanie jednej ze standardowych terapii i niechętnych poddaniu się obserwacji</u> można zaoferować terapię inhibitorem syntezy androgenów II generacji (tj. octan abirateronu + prednizon) [Opcja, C].</p>	<p>Bicalutamid (Bicalutamide Accord®, Bicalutamide Polpharma®, Binabic®) <u>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia)</u>: załącznik C.2., wskazanie: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61);</p>

¹⁰ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 1 listopada 2020 r., Katalog JGP]
	<p>Może istnieć podgrupa chorych, którzy nie chcą lub u których nie jest możliwe zastosowanie standardowej terapii i którzy czują się niekomfortowo stosując leczenie oparte wyłącznie na ADT. Chorzy ci mogą wykazywać chęć rozpoczęcia dodatkowego leczenia, pomimo braku dobrych dowodów dotyczących korzyści i ryzyka takiego leczenia. W przypadku takich chorych, klinicyści mogą zaoferować octan abirateronu + prednizon jako opcję, która wykazała korzyści dot. przeżycia u chorych na mCRPC (ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami) i przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka prostaty wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Chorym na nmCRPC nie powinno się oferować systemowej chemioterapii lub immunoterapii poza badaniami klinicznymi.</u> [Rekomendacja, C].</p> <p>W ciągu ostatnich kilku lat pojawiło się wiele nowych terapii dostępnych dla chorych na mCRPC. Wykazano, że wiele leków (np. docetaksel, różne inhibitory punktów kontrolnych) przedłuża przeżycie u mężczyzn z mCRPC. W tej populacji chorych badano tylko niektóre leki i wykazano dla nich korzyści kliniczne. W związku z powyższym, panel ekspertów zdecydowanie zaleca odstępianie od tej praktyki ze względu na brak danych u chorych bez przerzutów.</p>	<p>Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Antyandrogeny – inhibitory steroidogenezy Octan abirateronu (Zytiga®) + prednizon <u>Program lekowy:</u> B.56. leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) – do leczenia w ramach programu kwalifikują się chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie lub z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p> <p>Ketokonazol (Ketoconazole Hasco®, Ketokonazol®) z/bez hydrokortyzonu produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p>
ASCO 2017	<p>Brakuje danych, które uzasadniają zastosowanie hormonalnych terapii II linii u <u>chorych na nmCRPC niepoddanych uprzednio chemioterapii, u których występuje niewielkie ryzyko wystąpienia przerzutów</u> (niskie ryzyko definiuje się jako niskie stężenie PSA i powolny wzrost PSADT).</p> <p>W przypadku <u>chorych na nmCRPC niepoddanych wcześniej chemioterapii, z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów</u> (szybki wzrost PSADT lub PSAV), można zastosować terapię hormonalną II linii, które obniżają wartości PSA lub spowalniają szybkość wzrostu jego stężenia, najlepiej w ramach badania klinicznego, po dyskusji z chorym na temat ograniczonych dowodów naukowych, potencjalnego ryzyka, korzyści, kosztów i preferencji chorego.</p> <p>Alternatywne opcje terapeutyczne dla <u>chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka</u> obejmują obserwację z kontynuacją utrzymywania kastracyjnego stężenia testosteronu lub udział w badaniach klinicznych.</p> <p>U <u>chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka</u> chemioterapia lub immunoterapia nie są zalecane, z wyjątkiem zastosowania w ramach badań klinicznych.</p> <p>Brakuje dowodów umożliwiających stworzenie zaleceń dotyczących optymalnej kolejności zastosowania terapii hormonalnych po II linii terapii hormonalnej u <u>chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka, niepoddanych wcześniej chemioterapii</u>. Panel ekspertów nie był w stanie dojść do konsensusu w tej kwestii.</p>	<p>Pozostałe leki Kortykosteroidy: hydrokortyzon (np. Hydrocortisonum-SF®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (zgodnie z <i>ChPL Hydrocortisonum-SF®</i> zarejestrowane wskazania obejmują leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy, a także przed operacjami i podczas poważnych urazów lub chorób u chorych z rozpoznąną niewydolnością kory nadnerczy lub niepewną rezerwą hormonów kory nadnerczy); Poziom odpłatności: 30%.</p> <p>prednizon (np. Encorton®) <u>Wykaz leków refundowanych:</u> m.in. wskazanie: nowotwory złośliwe;</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 1 listopada 2020 r., Katalog JGP]
		<p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu (we wskazaniu: nowotwory złośliwe).</p> <p>deksametazon (np. Pabi-Dexamethason®)</p> <p><u>M. in. Wykaz leków refundowanych:</u> m.in. wskazanie: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające;</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt.</p> <p>Dietylostilbestrol (lek niefinansowany w Polsce) lub inne estrogeny (np. estradiol (Climara-50®))</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (zgodnie z <i>ChPL Climara-50®</i> zarejestrowane wskazania obejmują leczenie w ramach hormonalnej terapii zastępczej oraz zapobieganie osteoporozie u wybranych kobiet po menopauzie) oraz F64.0 (wg ICD-10) – transseksualizm;</p> <p>Poziom odpłatności: 30%.</p>

AUA 2020

Siła rekomendacji:

Standard – orzeczenia dyrektywne, zgodnie z którymi działania powinny (jeśli korzyści przewyższają ryzyko/obciążenie) lub nie powinny (jeśli ryzyko/obciążenie przeważa korzyści) być podjęte w oparciu o dowody z poziomu A lub B

Rekomendacja – orzeczenia dyrektywne, zgodnie z którymi działania powinny (jeśli korzyści przewyższają ryzyko/obciążenie) lub nie powinny (jeśli ryzyko/obciążenie przeważa korzyści) być podjęte w oparciu o dowody z poziomu C

Opcja – orzeczenia niedyrektywne, które decyzję o podjęciu działania pozostawiają lekarzowi klinicyście lub choremu, ponieważ stosunek korzyści do ryzyka/obciążenia wydaje się być równy bądź niejasny. Opcje mogą być poparte poziomami dowodów A, B lub C

Poziom dowodów

A – dowody wysokiej jakości

B – dowody umiarkowanej jakości

C – dowody niskiej jakości

EAU 2020

Siła rekomendacji:

zastosowano zmodyfikowaną metodykę GRADE¹³; siłę rekomendacji oceniano jako „słabą” lub „silną”, w oparciu o wyniki z internetowego formularza oceny siły rekomendacji, dołączonego do każdego zalecenia opracowywanego przez panel ekspertów w ramach wytycznych; decyzje podejmowano na podstawie oceny kluczowych elementów, tj.: 1. ogólna jakość istniejących dowodów; 2. wielkość efektu (efekty indywidualne lub łączone); 3. pewność wyników (dokładność, spójność, heterogeniczność i inne czynniki statystyczne lub związane z badaniem); 4. równowaga między pożądanymi a niepożądanymi wynikami; 5. wpływ na punkty końcowe dot. chorych i preferencje chorych dot. interwencji; 6. pewność odnośnie wartości punktów końcowych dot. chorych i ich preferencji. Siła każdego zalecenia oparta jest na równowadze pomiędzy pożądanymi a niepożądanymi konsekwencjami zastosowania alternatywnych strategii, jakości dowodów (w tym pewności szacunków) oraz natury i zmienności punktów końcowych dot. chorego i jego preferencji

ESMO 2020

Siła dowodów

I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności

II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności

III – prospektywne badania kohortowe

IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne

V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Poziomy rekomendacji

A – silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane

B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane

C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważają ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalne

D – umiarkowane dowody wskazują na brak skuteczności lub niekorzystne zdarzenia; generalnie nie zalecane

E – silne dowody wskazujące na brak skuteczności lub na zdarzenia niepożądane, nigdy nie zalecane

NCCN 2020

Siła rekomendacji:

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

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

PTU 2019 – autorzy nie podali inf. na temat określenia siły rekomendacji i poziomu dowodów

¹³ ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

3.7.2. Rekomendacje dotyczące finansowania enzalutamidu

3.7.2.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁴ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania leku Xtandi™ (enzalutamid) w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono żadnego dokumentu wydanego przez AOTMiT dotyczącego finansowania leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów.

3.7.2.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹⁵ w analizowanym wskazaniu, wydanych przez zagraniczne organizacje.

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- ⊗ AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group* – walijska agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.awmsg.org/>;
- ⊗ CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- ⊗ HAS (fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- ⊗ NICE – <https://www.nice.org.uk/>;
- ⊗ PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.health.gov.au/>;
- ⊗ SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Odnaleziono 4 rekomendacje wydane przez CADTH, HAS, NICE oraz SMC w 2019 roku [CADTH 2019, HAS 2019, NICE 2019, SMC 2019].

¹⁴ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

¹⁵ nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

Na stronie AWMSG odnaleziono informację ze stycznia 2019 r., że odstąpiono od oceny zasadności finansowania leku Xtandi™ we wskazaniu leczenie dorosłych mężczyzn chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów, ze względu na spełnienie kryteriów wykluczenia dot. podjęcia się analizy zasadności finansowania leku, z powodu oceny wydanej przez NICE [AWMSG 2019].

CADTH zalecił finansowanie leku Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w skojarzeniu z ADT w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu oraz wykonalność przyjętego wpływu na budżet. W opinii Komitetu terapia ENZ + ADT wykazuje znaczącą korzyść kliniczną w porównaniu do ADT stosowanej w monoterapii. Analizowana terapia wpływa na opóźnienie progresji choroby i jej objawów, nie powoduje pogorszenia jakości życia chorych oraz stanowi dodatkową opcję terapeutyczną dla rozpatrywanej populacji chorych. U chorych na nmCRPC istnieje niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania nowych opcji terapeutycznych, gdyż występuje u nich wysokie ryzyko rozwoju przerzutów.

HAS zarekomendował pozytywnie finansowanie leku Xtandi™ u chorych z populacji docelowej, wskazując na korzyści kliniczne wynikające ze stosowania leku (m.in. wydłużenie czasu przeżycia wolnego od przerzutów, skuteczność w odniesieniu do czasu wystąpienia progresji PSA i czasu do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego). Według HAS, w omawianej populacji chorych rzeczywistą korzyść kliniczną płynącą ze stosowania ENZ+ADT można określić jako ważną.

Z kolei NICE i SMC wydały negatywną rekomendację dla produktu leczniczego Xtandi™ we wnioskowanej populacji chorych. Przyczyną decyzji NICE był przede wszystkim niejasny stosunek skuteczności terapii do jej kosztów. Należy również odnotować, że w kontekście wyboru komparatora istotne jest również, że w rekomendacji NICE wskazano, że gdy rak prostaty nie reaguje już na leczenie hormonalne (ADT), ale jeszcze nie rozprzestrzenił się poza gruczoł krokowy, jedyną opcją terapeutyczną jest kontynuacja leczenia hormonalnego, ponieważ przerwanie stosowania ADT może przyspieszyć rozwój przerzutów. Uznano, że wybór ADT jako komparatora jest uzasadniony. Co więcej zwrócono uwagę, że bikalutamid i deksametazon, czasami są stosowane w tej populacji chorych, niemniej jednak dowody na ich skuteczność są ograniczone. W powyższej sytuacji Wnioskodawca proponuje zastosowanie ENZ. Dowody z badań klinicznych wskazują, że dodanie ENZ do terapii wydłuża czas, po którym nowotwór zaczyna rozprzestrzeniać się do innych części ciała. Podobnie SMC

uzasadniło negatywną rekomendację dla leku Xtandi™ niewystarczającym uzasadnieniem kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych.

Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Xtandi™ (enzalutamid)	CADTH 2019	Pozytywna warunkowa		<p>Rekomendowane jest finansowanie leku Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w skojarzeniu z ADT w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów. Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu oraz wykonalność przyjętego wpływu na budżet.</p> <p>Uzasadnienie: w opinii Komitetu terapia ENZ+ADT wykazuje znaczącą korzyść kliniczną w porównaniu do ADT stosowanej w monoterapii. Dla ocenianej terapii wykazano istotną statycznie i klinicznie poprawę czasu przeżycia wolnego od przerzutów, akceptowalny profil bezpieczeństwa i brak istotnego wpływu na pogorszenie jakości życia chorych. U chorych z rozpatrywanej populacji istnieje niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania nowych opcji terapeutycznych, gdyż istnieje u nich wysokie ryzyko rozwoju przerzutów. ENZ wpływa na opóźnienie progresji choroby i jej objawów, nie powoduje pogorszenia jakości życia chorych oraz stanowi dodatkową opcję terapeutyczną dla analizowanej populacji chorych.</p>
	HAS 2019	Pozytywna	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów	<p>Rzeczywista korzyść kliniczna (fr. <i>service médical rendu</i>) na poziomie ważny (fr. <i>important</i>).</p> <p>Uznano, iż rzeczywista korzyść ze stosowania enzalutamidu w skojarzeniu z ADT jest ważna w kontekście terapii dorosłych mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów, określonym na podstawie PSADT równego 10 miesięcy.</p> <p>Poprawa rzeczywistych korzyści klinicznych (fr. <i>amélioration du service médical rendu</i>): poziom III (umiarkowany).</p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wykazanie przewagi enzalutamidu nad placebo (w skojarzeniu z ADT) pod względem wydłużenia czasu przeżycia wolnego od przerzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy), uzyskując znaczącą dodatkową korzyść odpowiadającą absolutnemu zyskowi wynoszącemu około 22 miesiące; ⊗ udowodnioną przewagę analizowanej interwencji pod względem czasu do wystąpienia progresji PSA i mediany czasu do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego; ⊗ brak wykazania korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego, ze względu na ograniczoną liczbę zdarzeń w tym stadium choroby; ⊗ profil bezpieczeństwa ENZ+ADT w porównywaniu do PLC+ADT wynoszący w przypadku zdarzeń niepożądanych o 3. stopniu nasilenia odpowiednio 31,4% i 23,4%, <p>Komisja uznała, iż lek Xtandi™ podobnie jak lek Erleada® (apalutamid) w skojarzeniu z ADT zapewni umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści w strategii leczenia chorych z populacji docelowej.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Komisja wydała pozytywną opinię dot. włączenia/podtrzymania decyzji dot. włączenia produktu leczniczego na listę leków refundowanych stosowanych w ramach ubezpieczenia społecznego i/lub listę leków zatwierdzonych do stosowania w jednostkach publicznych.
	NICE 2019	Negatywna		<p>Finansowanie enzalutamidu stosowanego w ramach zarejestrowanego wskazania u dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów nie jest rekomendowane.</p> <p>Zalecenie to nie ma na celu wpłynięcia na terapię ENZ rozpoczętą w ramach NHS (ang. <i>National Health Service</i> – system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii) przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby, które poddane są terapii ENZ poza tym zaleceniem, mogą kontynuować leczenie bez zmian w istniejących dla nich zasadach finansowania, zanim niniejsze wytyczne zostaną opublikowane, aż do momentu, gdy oni i lekarze prowadzący uznają to za stosowne.</p> <p>Uzasadnienie: obecnie, gdy rak prostaty nie reaguje już na leczenie hormonalne (ADT), ale jeszcze nie rozprzestrzenił się poza gruczoł krokowy, jedyną opcją terapeutyczną jest kontynuacja leczenia hormonalnego. W powyższej sytuacji Wnioskodawca proponuje zastosowanie ENZ. Dowody z badań klinicznych wskazują, że dodanie ENZ do terapii wydłuża czas, po którym nowotwór zaczyna rozprzestrzeniać się do innych części ciała. Jednakże nie ma dowodów na to, że ENZ wydłuża czas przeżycia chorych. Szacowana efektywność kosztowa ENZ względem terapii ADT jest niepewna, czego przyczyną jest brak możliwości dokładnego oszacowania czasu przeżycia chorych stosujących ENZ oraz fakt, iż koszty i korzyści terapii stosowanych po leczeniu ENZ przedstawione w analizie ekonomicznej nie odzwierciedlają praktyki NHS. Szacowane wartości nie mieszczą się w zakresie, który NICE zazwyczaj uważa za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku z powyższym ENZ nie jest rekomendowany w leczeniu analizowanej populacji chorych w ramach NHS.</p>
	SMC 2019	Negatywna		<p>Nie rekomenduje się finansowania enzalutamidu w ramach systemu służby zdrowia w Szkocji.</p> <p>W badaniu III fazy z udziałem mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów enzalutamid wykazał przewagę nad placebo pod względem czasu przeżycia wolnego od przerzutów. Wysokie ryzyko zdefiniowano jako PSADT ≤10 miesięcy i stężenie PSA ≥2 ng/ml. Obie grupy otrzymywały równocześnie ADT lub przeszły obustronną orchidektomię. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe.</p> <p>Uzasadnienie wnioskodawcy dot. kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych było niewystarczające, a ponadto nie przedstawiono wystarczającej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.</p> <p>Rekomendacja ta rada uwzględnia opinie zebrane podczas spotkania chorych i klinicystów.</p>

4. Interwencja – enzalutamid

Produkt leczniczy Xtandi™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 21 czerwca 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Europe B.V. Lek Xtandi™ dostępny jest w postaci kapsułek miękkich oraz tabletek powlekanych. Każda kapsułka zawiera 40 mg enzalutamidu, natomiast każda tabletkę zawiera 40 lub 80 mg enzalutamidu.

Wskazanie dotyczące zastosowania ENZ u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka zostało zaopiniowane pozytywnie przez EMA 20 września 2018 r., a ostateczna decyzja Komisji została podjęta 23 października 2018 r. [EMA Xtandi].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi™

Kod ATC¹⁶	L02BB04 – antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny
Działanie leku	<p>Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzanie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy). ENZ jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. ENZ 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.</p> <p>Leczenie ENZ zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych ENZ nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Xtandi™ jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów u dorosłych mężczyzn; ⊗ w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana; ⊗ w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby.

¹⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka ENZ to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg / cztery tabletki powlekane po 40 mg lub dwie tabletki powlekane po 80 mg) w jednorazowej dawce dobowej.</p> <p>U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia produktu leczniczego Xtandi™ o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u chorego wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 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, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8</u></p> <p>Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę ENZ do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie ENZ w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh). Jednak u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania ENZ.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek.</p> <p>Sposób podawania</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. Tabletek powlekanych nie należy przecinać, rozkruszać ani żuć, lecz należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Lek finansowany w ramach Programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie ENZ powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu raka gruczołu krokowego.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Przeciwwskazania</u> do stosowania leku obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ⊗ kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (ENZ nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym. U kobiet w ciąży lek może działać szkodliwie na płód lub spowodować poronienie). <p><u>Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u></p> <p>Nie wiadomo, czy ENZ lub jego metabolity są obecne w spermie. Jeżeli chory, w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia ENZ, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w ciąży, powinien stosować</p>

	<p>prezerwatywę. Jeżeli chory, w czasie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym, musi stosować prezerwatywę oraz inną skuteczną metodę antykoncepcji. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u></p> <p>Produkt leczniczy Xtandi™ wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ zgłaszano zdarzenia neurologiczne i psychiczne, w tym napad drgawkowy. Chorych należy uprzedzić o potencjalnym ryzyku wystąpienia zdarzenia psychiatrycznego lub neurologicznego podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ ENZ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p>ENZ jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych. Wprowadzając leczenie ENZ należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów. Na ogół należy unikać stosowania leku jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub nośników, jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla chorego i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt leczniczy Xtandi™ jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (INR, ang. <i>International Normalized Ratio</i>).</p> <p>Produkt leczniczy Xtandi™ zawiera sorbitol (E420). Nie należy go stosować u chorych rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.</p> <p>Osoby inne niż chory i jego opiekunowie nie powinny mieć styczności z produktem leczniczym Xtandi™, w szczególności dotyczy to kobiet, które są w ciąży lub mogą zająć w ciążę. Kapsułki miękkiej nie należy rozpuszczać ani otwierać. Tabletek powlekanych nie należy przecinać ani rozkruszać.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Należy zachować ostrożność stosując lek/wdrażając terapię u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, czy wątroby oraz z istniejącymi chorobami układu krążenia.</p> <p>Leczenie deprawacją androgenów może wydłużać odstęp QT. Z tego powodu, u chorych, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u chorych przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT, przed rozpoczęciem stosowania ENZ należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu <i>Torsade de Pointes</i>.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xtandi™ w czasie chemioterapii. Jednoczesne podawanie ENZ nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu, jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetakselem.</p> <p>Chorych należy monitorować pod kątem wystąpienia następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ napady drgawkowe – decyzję o kontynuowaniu leczenia chorych, u których wystąpił napad drgawkowy należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie; ⊗ zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i>) – u chorych, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania leku Xtandi™; ⊗ reakcje nadwrażliwości – po zastosowaniu ENZ obserwowano reakcje nadwrażliwości, objawiającą się m.in. wysypką lub obrzękiem twarzy, języka, warg lub gardła. <p><u>Plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. <i>Risk Management Plan</i>)</u></p>

	<p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p><u>Zobowiązanie do przeprowadzenia działań po dopuszczeniu do obrotu</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedstawienia informacji na temat wyników porejestacyjnego badania bezpieczeństwa mającego na celu określenie długofalowego wpływu ENZ na całkowity czas przeżycia i istotne, drugorzędowe punkty końcowe w grupie dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka. Podmiot odpowiedzialny złoży wyniki badania MDV3100-14 (PROSPER) do stycznia 2020 r. (pośrednia analiza całkowitego czasu przeżycia) oraz do grudnia 2023 r. (raport końcowy z badania klinicznego).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Xtandi™ finansowany jest w ramach Programu lekowego B.56.: Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) – do leczenia w ramach programu kwalifikują się chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie lub z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu. Poziom odpłatności: bezpłatny [Obwieszczenie MZ na dzień 1 listopada 2020 r.].</p>

5. Komparatory

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

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

Jak przedstawiono w rozdziale 3.7.1, zagraniczne wytyczne wskazują, iż terapia chorych na nmCRPC opiera się na zastosowaniu następujących opcji terapeutycznych:

- * apalutamid, darolutamid lub enzalutamid wraz z kontynuacją ADT;
- * dodanie do ADT antyandrogenów I generacji, ketokonazolu z/bez hydrokortyzonu, kortykosteroidów, dietylostilbestrolu lub innych estrogenów;
- * obserwacja z kontynuacją ADT;

- inhibitor syntezy androgenów II generacji (tj. octan abirateronu + prednizon);
- odstawienie antyandrogenów;
- systemowa chemioterapia lub immunoterapia.

Spśród wyżej wymienionych terapii, apalutamid, darolutamid, octan abirateronu, ketokonazol, czy leki z grupy estrogenów nie są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, przez co nie będą rozpatrywane jako komparatory w niniejszej analizie. Z kolei, chemioterapia systemowa lub immunoterapia zalecane są do stosowania wyłącznie w ramach badań klinicznych, co również wyklucza uznanie tych schematów terapeutycznych jako komparatorów dla ENZ u chorych na nmCRPC.

Według AUA, obserwacja z kontynuacją ADT zalecana jest u chorych na nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów, którzy nie chcą lub u których nie jest możliwe zastosowanie apalutamidu lub enzalutamidu + ADT, natomiast NCCN zaleca takie postępowanie u chorych z PSADT >10 miesięcy, tj. z chorobą o niskim ryzyku wystąpienia przerzutów.

W przypadku chorych na nmCRPC NCCN zaleca zastosowanie innej niż enzalutamid, apalutamid, darolutamid wtórnej terapii hormonalnej dodanej do ADT. Należy jednak podkreślić, iż zalecenie to ma niską siłę rekomendacji (2A). Co więcej nie są to terapie zalecane przez europejskie organizacje. W tym kontekście niezwykle istotne wydają się również zapisy rekomendacji NICE dla enzalutamidu, w której wskazano, że gdy rak prostaty nie reaguje już na leczenie hormonalne (ADT), ale jeszcze nie rozprzestrzenił się poza gruczoł krokowy, jedyną opcją terapeutyczną jest kontynuacja leczenia hormonalnego, ponieważ przerwanie stosowania ADT może przyspieszyć rozwój przerzutów. Co więcej zwrócono uwagę, że bikalutamid i deksametazon, czasami są stosowane w tej populacji chorych, niemniej jednak dowody na ich skuteczność są ograniczone. Ponadto, poza flutamidem, bikalutamidem i wybranymi kortykosteroidami¹⁷, leki te nie są finansowane w Polsce ze środków publicznych u chorych na nowotwory.

W ramach leczenia prowadzącego do zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy, tj. ADT, można wyróżnić:

¹⁷ Należy zwrócić uwagę, że opcje te są finansowane w szerokich wskazaniach nowotwór złośliwy/rak gruczołu krokowego, a zgodnie z zapisami wytycznych ich miejsce w schemacie terapeutycznym w dużej mierze dotyczy innych populacji niż analizowana

- ⊗ leczenie polegające na wyeliminowaniu głównego źródła testosteronu (wycięcie jąder) – orchidektomia;
- ⊗ leczenie polegające na zahamowaniu produkcji testosteronu przez jądra:
 - ⊗ leczenie analogiem (agonistą) LHRH – lekiem hamującym produkcję testosteronu przez jądra wskutek zahamowania wydzielania lutropiny i folitropiny przez przysadkę mózgową – w Polsce, w terapii raka prostaty, refundowane są goserelina, leuprorelina i tryptorelina;
 - ⊗ leczenie antagonistą LHRH – lekiem blokującym receptory LHRH przysadki mózgowej – spośród leków z tej grupy, finansowany w Polsce ze środków publicznych jest degarelik u chorych z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.

Spośród wyżej wymienionych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach ADT, jako potencjalnego komparatora dla enzalutamidu, należy wykluczyć orchidektomię. Populacja docelowa obejmuje bowiem chorych opornych na kastrację, a więc u których wystąpiła progresja choroby mimo wykonania zabiegu orchidektomii lub zastosowania deprivacji androgenowej z wykorzystaniem terapii farmakologicznej. W związku z powyższym u chorych na nmCRPC kontynuacja terapii ADT polega dalszym stosowaniu agonistów/antagonistów LHRH.

Podsumowując, komparatorami dla enzalutamidu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną są leki stosowane w ramach ADT, tj. goserelina, leuprorelina, tryptorelina oraz degarelik.

5.1. Deprywacja androgenowa

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę opcji terapeutycznych uznanych za komparatory dla enzalutamidu w analizowanym wskazaniu, tj. gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny oraz degareliku.

Tabela 7.
Charakterystyka komparatorów¹⁸

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Goserelina , Kod ATC: L02AE03 – hormony i zbliżone środki	W Polsce: 31.12.2015 r. Podmiot odpowiedzialny: Alvogen IPCo S.àr.l.	Goserelina jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny. Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn. 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 12 tygodni.	M.in. w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczoły krokowego, jako alternatywa dla kastracji chirurgicznej, w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do leczenia antyandrogenowego pod względem wydłużenia czasu przeżycia.	Jeden implant produktu leczniczego Reseligo® podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 12 tygodni.	Załącznik A1 <u>Wykaz leków refundowanych</u> : m.in. wskazanie: nowotwory złośliwe – rak prostaty; <u>Poziom odpłatności</u> : ryczałt.
Leuprorelina , Kod ATC: L02AE02 – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	W Polsce: 15.04.2005 r. Podmiot odpowiedzialny: Astellas Pharma Sp. z o.o.	Leuprorelina jest syntetycznym nonapeptydem, agonistą naturalnie występującego hormonu uwalniającego gonadotropinę. Agonista ten, podawany ciągle, hamuje wydzielanie gonadotropiny przez przysadkę i hamuje steroidogenezę w jądrach	Lek jest wskazany w leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz, w połączeniu z radioterapią, w leczeniu hormonozależnego raka wysokiego ryzyka	Lek stosuje się w postaci podskórnego wstrzyknięcia co trzy miesiące. Po wstrzyknięciu roztworu tworzy się stały rezerwuar produktu leczniczego, co zapewnia ciągłe uwalnianie octanu	Załącznik A1 <u>Wykaz leków refundowanych</u> : m.in. wskazanie: nowotwory złośliwe – rak prostaty;

¹⁸ przedstawiono przykładowe opisy na podstawie wybranych ChPL; leuprorelina dostępna jest także w postaci implantów podskórnych

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		u mężczyzn. Działanie to przemija po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego. Agonista działa jednak silniej niż naturalnie występujący hormon, a czas potrzebny do uzyskania wyjściowego stężenia testosteronu może się różnić u poszczególnych chorych.	ograniczonego do gruczołu krokowego i hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego.	leuproreliny przez trzy miesiące. U chorych 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.	<u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.
Tryptorelina, Kod ATC: L02AE04 – analogi gonadoliberyny; tryptorelina.	W Polsce: 31.08.2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Ipsen Pharma	Tryptorelina to syntetyczny dekapeptyd, analog naturalnego hormonu GnRH. Długotrwałe podawanie tryptoreliny, po początkowej stymulacji, powoduje zahamowanie wydzielania hormonów gonadotropowych, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania czynności gonad (jąder i jajników). Podawanie jednej dawki preparatu może na początku leczenia doprowadzić do wzrostu stężenia lutropiny i folitropiny we krwi (początkowa aktywacja), a w konsekwencji do zwiększenia poziomu testosteronu. Kontynuacja leczenia doprowadza do zmniejszenia stężenia lutropiny i folitropiny, a w konsekwencji do obniżenia stężenia hormonów steroidowych	M.in. Rak gruczołu krokowego. Leczenie raka gruczołu krokowego kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego). Chory, którzy uprzednio nie byli poddawani terapii hormonalnej, lepiej reagują na leczenie tryptoreliną.	Jedno wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne preparatu o przedłużonym uwalnianiu co 3 miesiące.	Załącznik A1 <u>Wykaz leków refundowanych:</u> m.in. wskazanie: nowotwory złośliwe – rak prostaty; <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		w ciągu 20 dni do poziomu odpowiadającego kastracji. Stan ten zależy od czasu podawania preparatu.			
Degareliks, Kod ATC: L02BX02 – leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze.	W Polsce: 17.02.2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Ferring Pharmaceuticals A/S.	Degareliks jest wybiórczym antagonistą GnRH, kompetycyjnie i odwracalnie wiążącym się z receptorami GnRH przysadki mózgowej, tym samym zmniejszając szybko uwalnianie gonadotropin, hormonu luteinizującego i folikulotropowego, zmniejszając przez to wydzielanie testosteronu 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 LH z występującym następnie gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu (pobudzeniem guza) i możliwym zaostrzeniem objawów po rozpoczęciu leczenia.	Lek wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych płci męskiej z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.	Dawka początkowa to 240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde, natomiast dawka podtrzymująca, stosowana raz w miesiącu to 80 mg podawane jako jedno wstrzyknięcie podskórne. Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać miesiąc po podaniu dawki początkowej.	Załącznik A1 <u>Wykaz leków refundowanych:</u> zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego; <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Reseligo®, ChPL Eligard®, ChPL Diphereline SR®, ChPL Firmagon®, Obwieszczenie MZ na dzień 1 listopada 2020 r.

6. Efekty zdrowotne

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

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

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

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

Zgodnie z dokumentem EMA, w badaniach dotyczących nowotworów, jako punkty końcowe umożliwiające ocenę skuteczności analizowanej terapii, wymienia się m.in. OS, czy PFS (ang. *progression-free survival* – czas przeżycia wolnego od progresji choroby). Pozytywny wpływ na przeżycie chorych jest, zarówno z perspektywy klinicznej, jak i metodyki badania, najważniejszym wynikiem badania klinicznego. Długotrwałe przeżycie bez progresji choroby jest w większości przypadków uznawane za stosowną metodę pomiaru korzyści z leczenia u chorych, jednakże wielkość efektu terapii powinna być wystarczająco duża, aby uzyskać przewagę nad problemami związanymi z toksycznością i tolerancją leczenia. W ocenie PFS konieczne jest odpowiednie zdefiniowanie klinicznej, biochemicznej, czy radiologicznej progresji choroby (np. na podstawie kryteriów RECIST) [*EMA 2017*].

U chorych na nmCRPC może upłynąć długi czas od wykrycia wzrostu stężenia PSA aż do dokumentacji odległych przerzutów lub zgonu. Taki przedłużony okres obserwacji (w którym chorzy mogą stosować wiele terapii) z niskim wskaźnikiem wystąpienia zdarzeń może sprawić, że ocena parametru OS nie będzie miała praktycznego zastosowania i jego ocena w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego nie będzie właściwa. W takich sytuacjach, użytecznymi punktami końcowymi stosowanymi w celu oceny efektów leczenia u chorych na nmCRPC mogą być MFS, czas od randomizacji do pojawienia się odległych przerzutów wykazanych w badaniach radiograficznych lub do wystąpienia zgonu. Zmiana stadium choroby z nmCRPC do radiograficznie wykrywalnej choroby przerzutowej (np. przerzutów do kości) jest zdarzeniem klinicznie istotnym, które może być związane z zachorowalnością i potrzebą

zastosowania dodatkowych interwencji medycznych. Z kolei lokalne zdarzenia wskazujące na progresję choroby mogą być leczone za pomocą terapii miejscowej, mogą one nigdy nie ulec progresji do przerzutów odległych, a przez to mogą nie przyczynić się do wystąpienia rozsiaanej choroby nowotworowej. W związku z powyższym, stosowane terapie u chorych na nmCRPC mogą mieć duży wpływ na MFS, a przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa mogą wykazać znaczące korzyści kliniczne w tej grupie chorych. MFS jest zatem silnym surogatowym punktem końcowym dla OS u chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka [FDA 2018, FDA 2018a, Smith 2018].

Jak wspomiano wcześniej w raporcie, u chorych na nmCRPC zwykle odnotowuje się podwyższone stężenie PSA, będącego biochemicznym markerem progresji choroby. PSA może wskazywać na obecność przerzutów, których nie można jeszcze wykryć w konwencjonalnych badaniach obrazowych. Zmiany w stężeniu PSA mierzy się za pomocą PSADT, przy czym szybki wzrost PSADT oznacza wyższe ryzyko wystąpienia progresji choroby. PSADT jest nie tylko ważnym czynnikiem predykcyjnym dla przerzutów choroby, ale także dla przeżycia chorych. W związku z powyższym zasadna wydaje się ocena odpowiedzi na leczenie, czy progresji choroby na podstawie zmian stężeń PSA [EMA 2015, Howard 2017, ICER 2018].

W celu oceny obciążenia chorobą i wpływu choroby na funkcjonowanie i samopoczucie chorych, a także aby uzyskać dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii z punktu widzenia chorego, EMA zaleca ocenę tzw. punktów końcowych raportowanych przez chorego (PRO, ang. *patient-reported outcomes*), do których można zaliczyć ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL, ang. *Health Related Quality of Life*), czy nasilenia objawów (np. bólu). Zastosowanie zwalidowanych metod pomiarowych HRQoL pozwala na kompleksową ocenę aspektów życia, które uległy modyfikacji w związku z chorobą i zastosowanym leczeniem. Raportowane dane mogą dostarczyć informacji zarówno dotyczących pozytywnych, jak i negatywnych kwestii związanych z chorobą. Ocena PRO pozwala lepiej zrozumieć potencjalny wpływ choroby i terapii na chorego. Wykazano, że lekarze nie dostrzegają lub lekceważą znaczną część objawowych zdarzeń niepożądanych obserwowanych przez chorych. W związku z powyższym, ocena objawów jest ważna dla zrozumienia obciążenia chorobą zwłaszcza, że wykazano, iż niekontrolowane objawy są związane ze zwiększoną śmiertelnością u chorych na raka [EMA 2016].

Jako istotny w ocenie skuteczności terapii przeciwnowotworowej, należy także uznać czas oraz częstość stosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego, gdyż konieczność

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

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

- ⊗ parametry związane z pojawieniem się przerzutów choroby (równoznaczne progresji choroby) lub zgonu (np. MFS, PFS);
- ⊗ przeżycie całkowite chorych;
- ⊗ progresja, odpowiedź PSA;
- ⊗ zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;
- ⊗ ocena PRO (HRQoL, bólu);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

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

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

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

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

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

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011]*.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

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

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

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo enzalutamidu z ADT.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [Higgins 2011]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:*

- ⊗ **populacja:** dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, wysokiego ryzyka;
- ⊗ **interwencja:** enzalutamid stosowany zgodnie z *ChPL Xtandi™*: 160 mg w jednorazowej dawce dobowej. U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH;
- ⊗ **komparatory:**
 - ⊗ leki stosowane w ramach deprivacji androgenowej: goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degareliks zgodnie z Charakterystykami produktów leczniczych danych leków, przedstawionymi szczegółowo w rozdziale 5.1;
 - ⊗ dowolny w przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory;
 - ⊗ dowolny w przypadku opracowań wtórnych;
 - ⊗ brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy;

- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: parametry związane z pojawieniem się przerzutów choroby (równoznaczne progresji choroby) lub zgonu (np. MFS), przeżycie całkowite chorych, progresja, odpowiedź PSA, zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego, ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu), profil bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:**
 - ⊗ opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
 - ⊗ badania eksperymentalne / obserwacyjne z grupą kontrolną.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), WHO UMC (ang. *World Health Organization Upssala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków)¹⁹, FDA oraz URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

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

¹⁹ informacje na obu stronach internetowych dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach Programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Xtandi™ względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*.

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model.

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

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

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach Programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu

krokowego (ICD-10 C61). Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

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

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

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

9. Załączniki

9.1. Projekt Programu lekowego

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów enzalutamidem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia enzalutamidem w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) Brak wcześniejszych ani obecnych przerzutów raka stercza 3) Brak wcześniejszego leczenia chemioterapią z powodu raka stercza 4) 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. 5); 5) Progresja choroby określona na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> • trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma 	<p>1. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów enzalutamidem</p> <p>Dawkowanie enzalutamidu zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>U chorych nie poddanych kastracji chirurgicznej należy podczas leczenia kontynuować supresję agonistą lub antagonistą LHRH</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.</p>	<p>1. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów enzalutamidem</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 stężenia innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) Scyntygrafia kośćca; 4) Obrazowanie (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) Oznaczenie stężenia PSA i testosteronu. <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p>

<p>wzrostami o $\geq 50\%$ wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml oraz czas podwojenia PSA wynosi ≤ 10 miesięcy, u pacjentów bez przerzutów</p> <p>6) Stan sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji WHO; 7) Wiek powyżej 18. roku życia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</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>1.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child – Pugh); 3) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego; 4) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 5) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu; 6) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia <p>1.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą 2) Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) progresja w scyntygrafii kości zgodnie z kryteriami PCWG i/lub b) Progresja zgodnie z kryteriami RECIST. 3) Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację 	<p>W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 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>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 4 miesiące: <ul style="list-style-type: none"> - Oznaczenie stężenia PSA i testosteronu 2) Badania wykonywane nie rzadziej niż co 4 miesiące: <ul style="list-style-type: none"> - Scyntygrafia kości - Badania obrazowe (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny, w zależności od badań wykonywanych podczas kwalifikacji) oceniające progresję choroby 3) Powyższe badania należy także wykonać w przypadku podejrzenia progresji 4) Inne badania wykonywane są według wskazań klinicznych. <p>2. 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; 3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	---	--

leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego; 4) Rezygnacja świadczeniobiorcy		
---	--	--

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 8.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, rozdział 3.6.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5.

Źródło: opracowanie własne

10. Spis tabel

Tabela 1. Skala Gleasona vs skala ISUP	21
Tabela 2. Szacowana wielkość populacji docelowej	25
Tabela 3. Liczba chorych rozpoczynających terapię enzalutamidem	26
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na nmCRPC oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	31
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	39
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi™	41
Tabela 7. Charakterystyka komparatorów	47
Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	61

11. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Alpajaro 2018</i>	Alpajaro S.I.R., Harris J.A.K., Evans C.P., <i>Non-metastatic castration resistant prostate cancer: a review of current and emerging medical therapies</i> , Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2018, 1-8, doi: 10.1038/s41391-018-0078-1. [Epub ahead of print]
<i>AUA 2018</i>	Cookson M.S., Roth, B.J., Dahm P. i in., <i>Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline</i> , American Urological Association Education and Research 2018, 1-23
<i>ChPL Climara-50®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Climara-50®
<i>ChPL Diphereline SR®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphereline SR®
<i>ChPL Eligard®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eligard®
<i>ChPL Firmagon®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Firmagon®
<i>ChPL Hydrocortisonum-SF®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF®
<i>ChPL Reseligo®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reseligo®
<i>ChPL Xtandi™</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™
<i>Crawford 2014</i>	Crawford, E.D., Stone, N.N., Yu E.Y. i in., <i>Challenges and Recommendations for Early Identification of Metastatic Disease in Prostate Cancer</i> , Urology 2014, 83 (3): 664-669
<i>Crook 2013</i>	Crook J., Fernandez Ots A., <i>Czynniki rokownicze w nowo rozpoznanym raku gruczołu krokowego i ich wpływ na wybór leczenia</i> , Semin Radiat Oncol 2013, 23: 165-172
<i>Didkowska 2009</i>	Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., <i>Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego w: Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku</i> , Warszawa 2009, ISSN 0867-8251, 69-74
<i>Drewniak 2013</i>	Drewniak T., <i>Enzalutamid wydłuża przeżycie u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację po uprzedniej chemioterapii</i> , Przegląd Urologiczny 2013, 2 (78): 56-57
<i>EAU 2019</i>	Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. i in., <i>EAU Guidelines. Prostate Cancer</i> , 2019, https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/ (data dostępu: 12.12.2019 r.)
<i>EMA 2017</i>	European Medicines Agency, <i>Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man</i> , EMA/CHMP/205/95 Rev.5, 2017, 1-43
<i>EMA 2016</i>	European Medicines Agency, <i>Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man</i> , EMA/CHMP/292464/2014, 2016, 1-18
<i>EMA 2015</i>	European Medicines Agency, <i>Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man</i> , EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2, 2015, 1-20
<i>EMA Xtandi</i>	European Medicines Agency, <i>Xtandi. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation</i> , 1-15
<i>FDA 2018</i>	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2018, 1-19
<i>FDA 2018a</i>	Food and Drug Administration, <i>Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer: Considerations for Metastasis-Free Survival Endpoint in Clinical Trials Guidance for Industry, Draft Guidance</i> , 2018, 1-7
<i>Fujimura 2009</i>	Fujimura T., Takahashi S., Kume H. i in., <i>Cancer-related pain and quality of life in prostate cancer patients: Assessment using the Functional Assessment of Prostate Cancer Therapy</i> , International Journal of Urology 2009, 16, 522-525

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Głogowski 2015	Głogowski Ł., <i>Skuteczna kontrola objawów zaawansowanego raka gruczołu krokowego – opis pacjenta leczonego octanem abirateronu</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej 2015, 11 (supl. C): 1-4
Heidenreich 2011	Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. i in., <i>Guidelines on Prostate Cancer</i> , 2011, 1-184
Higgins 2011	Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, http://handbook-5-1.cochrane.org/ (data dostępu: 12.12.2019 r.)
Hong 2014	Hong J.H., Kim I.Y., <i>Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> , Korean Journal of Urology 2014, 55: 153-160
Howard 2017	Howard L.E., Moreira D., De Hoedt A. i in., <i>Cut-points for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer</i> , BJU Int. 2017, 120 (5B): 80-86
IARC WHO 2018	International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, <i>Global Cancer Observatory</i> , 2018, http://gco.iarc.fr/ (data dostępu: 12.12.2019 r.)
ICER 2018	Institute for Clinical and Economic Review, <i>A Look at Antiandrogen Therapies for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> , 2018, 1-7
Katalog JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia, <i>Statystyka JGP</i> , 2019, https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu: 12.12.2019 r.)
Kohli 2011	Kohli M., Tindall D.J., <i>Postępy w diagnostyce i leczeniu raka gruczołu krokowego</i> , Medycyna po dyplomie 2011, 20 (2): 54-63
KRN 2017	Krajowy Rejestr Nowotworów, <i>Raport, zachorowania</i> , 2016
KRN 2017a	Krajowy Rejestr Nowotworów, <i>Raport, zgony</i> , 2016
Mateo 2018	Mateo J., Fizazi K., Gillissen S. i in., <i>Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer</i> , Eur Urol. 2018, 1-9, doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.035,
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer</i> , Version 1.2019, 1-149
Obwieszczenie MZ na dzień 1 listopada 2020 r.	Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2020-10-21 (poz. 88). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2020-11-01
Petrasz 2015	Petrasz P., Słojewski M., <i>Rak prostaty – PCa (ang. Prostate Cancer)</i> , 2015, 1-15
PTOK 2013	Borówka A., Fijuth J., Potemski P., <i>Nowotwory układu moczowo-płciowego, Rak gruczołu krokowego w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.</i> , pod red. Stelmach A., Potemski P., 2013, 335-352
PTU 2019	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Fundacja Ekspertów dla Zdrowia, <i>Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego</i> , Warszawa, 4 lipca 2019, 1-130
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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
Saad 2010	Saad F., Hotte, S.J., <i>Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer</i> , Can Urol Assoc J 2010, 4 (6): 380-384
Scher 2016	Scher H.I., Morris M.J., Stadler, W.M. i in., <i>Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3</i> , Journal of Clinical Oncology 2016, 34 (12): 1402-1418

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Skiba 2015	Skiba R., Syryło T., Zabkowski T., <i>Diagnostyka i leczenie raka stercza u mężczyzn w podeszłym wieku</i> , <i>Pediatr Med Rodz</i> 2015, 11 (1): 39-47
Skoneczna 2011	Skoneczna I., <i>Nowotwory układu moczowego w: Aktualne Zasady Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Onkologii</i> , pod red. Meder J., Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011, ISBN 978-83-62110-25-4, 71-82
Smith 2005	Smith M.R., Kabbinavar F., Saad, F. i in., <i>Natural History of Rising Serum Prostate-Specific Antigen in Men With Castrate Nonmetastatic Prostate Cancer</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2005, 23 (13): 2918-2925
Smith 2018	Smith M.R., Mehra M., Nair S. i in., <i>Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018, 5032, http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5032 (data dostępu: 12.12.2019 r.)
Szliszka 2013	Szliszka E., <i>Nowa era terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego: enzalutamid (MDV3100) i inne antyandrogeny drugiej generacji</i> , <i>Przegląd Urologiczny</i> 2013, 6 (82): 6-13
Szliszka 2013a	Szliszka E., <i>Nowa era terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego: abirateron i inne inhibitory CYP17</i> , <i>Przegląd Urologiczny</i> 2013, 4 (80): 8-14
Szymański 2011	Szymański M., <i>Rak prostaty w: Gazeta Pacjenta</i> , Warszawa 2011, ISSN: 1897-1903, 01: 13-15
Tomaszewski 2017	Tomaszewski E.L., Moise P., Krupnick R.N. i in., <i>Symptoms and Impacts in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Study Findings</i> , <i>Patient</i> 2017, 10: 567-578
UICC 2017	Union for International Cancer Control, <i>TNM Classification of Malignant Tumours, Eighth Edition</i> , edit. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C., Oxford, UK, 2017, ISBN 9781119263548, 1-241
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <i>Dz.U.</i> 2011 Nr 122 Poz. 696
Wojtyniak 2016	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, <i>Sytuacja zdrowotna ludności polski i jej uwarunkowania</i> , pod red. Wojtyniak B., Goryński P., Warszawa 2016, ISBN 978-83-89379-49-8, 1-448
Wysocki 2014	Wysocki W., <i>Rak prostaty</i> , <i>Medycyna praktyczna</i> 2014, https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/100849,rak-gruczolu-krokowego (data dostępu: 12.12.2019 r.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)</i> , Warszawa 2016
Yan 2013	Yan B., Meng X., Wang X. i in., <i>Complete regression of advanced prostate cancer for ten years: A case report and review of the literature</i> , <i>Oncology Letters</i> 2013, 6: 590-594
Wytyczne	
ASCO 2017	Virgo K.S., Basch E., Loblaw A. i in., <i>Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017, 35 (17): 1952-1964
AUA 2020	Cookson M.S., Roth, B.J., Dahm P. i in., <i>Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline</i> , American Urological Association Education and Research 2018, 1-23
EAU 2020	Mottet N., Cornford P., van den Bergh i in., <i>EAU Guidelines. Prostate Cancer, 2020</i> , https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/ (data dostępu: 04.12.2020 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>ESMO 2020</i>	Parker C., Castro E., Fizazi K., <i>Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Ann Oncol . 2020 Sep;31(9):1119-1134
<i>EMA apalutamid 2018</i>	European Medicines Agency, <i>Summary of opinion (initial authorisation), Erleada, apalutamide, EMA/CHMP/784876/2018</i> , 1
<i>EMA enzalutamid 2018</i>	European Medicines Agency, <i>Summary of opinion (initial authorisation), Xtandi, enzalutamide, EMA/CHMP/638103/2018</i> , 1
<i>FDA apalutamid 2018</i>	Food and Drug Administration, <i>FDA approves apalutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer</i> , 2018, https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm596796.htm (data dostępu: 12.12.2019 r.)
<i>FDA enzalutamid 2018</i>	Food and Drug Administration, <i>FDA approves enzalutamide for castration-resistant prostate cancer</i> , 2018, https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm613543.htm (data dostępu: 12.12.2019 r.)
<i>NCCN 2020</i>	National Comprehensive Cancer Network, <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer</i> , Version 3.2020, 1-176
<i>PTU 2019</i>	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Fundacja Eksperti dla Zdrowia, <i>Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego</i> , Warszawa, 4 lipca 2019, 1-130
Rekomendacje	
<i>AWMSG 2019</i>	All Wales Medicines Strategy Group, <i>Enzalutamide (Xtandi)</i> , Reference No. 2483, 2019, http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2483 (data dostępu: 12.12.2019 r.)
<i>HAS 2019</i>	Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence, <i>Avis 12 juin 2019, enzalutamide</i> , 1-20
<i>CADTH 2019</i>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) for non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer – pERC Meeting</i> , 2019, 1-14
<i>NICE 2019</i>	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Enzalutamide for hormone-relapsed nonmetastatic prostate cancer, Technology appraisal guidance, ta 580</i> , 15 May 2019, 1-21
<i>SMC 2019</i>	Scottish Medicines Consortium, <i>enzalutamide 40 mg soft capsules (Xtandi)</i> , SMC2195, 06 September 2019, 1-12