

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Erleada<sup>®</sup> (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgeno-  
wej [REDACTED]

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 13 kwietnia 2021 r.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	10
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	16
1 Cel opracowania.....	17
2 Opis problemu zdrowotnego.....	17
2.1 Rak gruczołu krokowego (PC, z ang. <i>prostate cancer</i> ) (ICD-10 C61) .....	17
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	21
2.3 Rozpoznanie .....	22
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie .....	28
2.5 Obraz kliniczny.....	31
2.6 Epidemiologia .....	32
2.1 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	40
2.2 Wpływ choroby na jakość życia .....	44
2.3 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ).....	45
2.4 Leczenie .....	49
2.4.1 Wytyczne kliniczne krajowe .....	54
2.4.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) .....	54
2.4.1.2 Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) .....	55
2.4.1.3 Leczenie finansowane w warunkach polskich.....	56
2.4.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne .....	62
2.4.2.1 European Association of Urology (EAU)/European Society of Urogenital Radiology (ESUR)/European Association of Nuclear Medicine (EANM).....	62
2.4.2.2 <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> .....	64
2.4.2.1 <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i> .....	66
2.4.2.2 <i>American Urological Association/American Society for Radiation/Society for Urologic Oncology (AUA/ASTRO/SUO 2021)</i> .....	67
2.4.2.3 <i>Canadian Urological Association – Canadian Uro-Oncology Group (CUA-CUOG)</i> .....	68
2.4.2.1 <i>Committee for Cancer of the French Association of Urology (CCA-FU)</i> .....	69
2.4.2.1 <i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i> .....	69
2.4.2.2 <i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)</i> .....	70

2.4.2.3	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> .....	73
2.4.2.4	<i>International Society of Geriatric Oncology (SIOG)</i> .....	74
2.4.2.5	<i>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)</i> .....	74
2.4.2.6	<i>Japanese Urological Association (JUA)</i> .....	74
2.4.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych .....	76
3	Wybór populacji docelowej.....	80
4	Liczebność populacji docelowej .....	85
5	Opis ocenianej interwencji – Erleada (apalutamid).....	88
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego .....	90
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	93
6	Rekomendacji agencji HTA .....	94
6.1	Rekomendacje AOTMiT .....	94
6.2	Rekomendacje zagraniczne .....	94
7	Dobór komparatorów.....	98
8	Dobór punktów końcowych .....	102
9	Zakres analiz.....	104
9.1	Analiza kliniczna.....	104
9.2	Analiza ekonomiczna .....	106
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	107
10	Załączniki.....	109
10.1	Skale .....	109
10.1.1	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate questionnaire.....	109
10.1.2	EuroQol 5-Dimensions 5-Levels questionnaire .....	109
10.1.3	Brief Pain Inventory .....	110
10.2	Klasyfikacje siły zaleceń w odnalezionych .....	110
10.2.1	American Urological Association/American Society for Radiation/Society for Urologic Oncology	110
10.2.2	National Comprehensive Cancer Network.....	111
10.2.1	Polskie Towarzystwo Urologiczne .....	112
10.2.2	European Association of Urology.....	112
10.2.1	European Society for Medical Oncology (ESMO) .....	113
10.2.1	Japanese Urological Association (JUA) .....	114

10.2.1	Spanish Society of Medical Oncology (SEOM).....	114
10.2.1	Committee for Cancer of the French Association of Urology (CCAFU) .....	115
10.3	Opis komparatora – Reseligo (goserelina).....	116
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	120
10.4	Opis komparatora – Eligard (leuprorelina) .....	121
10.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	126
10.5	Opis komparatora – Leuprostin (leuprorelina) .....	127
10.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	130
10.6	Opis komparatora – Diphereline SR (triptorelina) .....	131
10.6.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	135
10.7	Opis komparatora – Firmagon (degareliks) .....	136
10.7.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	139
10.8	Opis komparatora – Bicalutamide Accord (bikalutamid).....	140
10.8.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	142
10.9	Opis komparatora – Apo-Flutam (flutamid) .....	143
10.9.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	147
10.10	Opis komparatora – Flutamid egis (flutamid).....	148
10.10.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	151
10.11	Opis komparatora – Androcur (octan cyproteronu).....	152
10.11.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	156
10.12	Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego .....	157
10.13	Wnioskowany program lekowy .....	163
10.14	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	167
Spis Tabel .....		168
Spis Wykresów .....		171
Piśmiennictwo .....		172

## Wykaz skrótów

ABI	Octan abirateronu
ADT	Terapia deprivacji androgenowej (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i> )
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
APCCC	<i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</i>
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AR	Receptor androgenowy (z ang. <i>Androgen Receptor</i> )
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASR	Współczynnik standaryzowany względem wieku (z ang. <i>Age-Standardized Rates</i> )
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	Powierzchnia pod krzywą stężenia (z ang. <i>Area Under The Curve</i> )
AWA	Analiza Weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BIK	Bikalutamid
BPH	Łagodny przerost prostaty (z ang. <i>Bening Prostate Hyperplasia</i> )
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>
CAB	Całkowita blokada androgenowa (z ang. <i>Complete Androgen Blockade</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CaPSURE	<i>Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor</i>
CCAFU	<i>Committee for Cancer of the French Association of Urology</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CNPC	Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Castration-Naïve Prostate Cancer</i> )
CRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )
CSPC	Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Castration-Sensitive Prostate Cancer</i> )
CTH	Chemioterapia
CUA- CUOG	<i>Canadian Urological Association-Canadian Uro-Oncology Group</i>

DHT	Dihydrotestosteron
DOC	Docetaksel
DRE	Badanie palcem przez odbyt (z ang. <i>Digital Rectal Examination</i> )
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBRT	Radioterapia wiązką zewnętrzną (z ang. <i>External Beam Radiation Therapy</i> )
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eGFR	Szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (z ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ENZA	Enzalutamid
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
ESUR	<i>European Society of Urogenital Radiology</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FS	Studium wykonalności (z ang. <i>Feasibility Study</i> )
FSH	Hormon folikulotropowy (z ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i> )
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy
GMR	Stosunek średniej geometrycznej (z ang. <i>Geometric Mean Ratios</i> )
GnRHa	Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues</i> )
GoR	Siła rekomendacji (z ang. <i>Grade of Recommendation</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HR	Podgrupa wysokiego ryzyka (z ang. <i>High Risk</i> )
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
HSPC	Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTH	Hormonoterapia
HUI	Wartości użyteczności (z ang. <i>Health Utility Index</i> )
HV	<i>High-volume</i>
HV	Podgrupa dużego obciążenia chorobą przerzutową (z ang. <i>High-Volume</i> )

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
JUA	<i>Japanese Urological Association</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LH	Hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone</i> )
LHRH	Hormon uwalniający hormone luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone Releasing-Hormone</i> )
LoE	Poziom dowodów (z ang. <i>Level of Evidence</i> )
LV	<i>Low-volume</i>
mCSPC	Przerzutowy, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer</i> )
mpMRI	Wieloparametryczny MRI (z ang. <i>Multiparametric MRI</i> )
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
nmCRPC	Nieprzerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )
nmHRPC	<i>Non-Metastatic Hormone-Relapsed Prostate Cancer</i>
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PC	Rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Prostate Cancer</i> )
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. <i>Positron Emission Tomography</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PIN	Sterczowa neoplazja śród nabłonkowa (z ang. <i>Prostate Intraepithelial Neoplasia</i> )
PROs	Punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i> )
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate Specific Antigen</i> )
PSA-DT	Czas podwojenia stężenia PSA (z ang. <i>PSA Doubling-Time</i> )



PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RGK	Rak gruczołu krokowego
rPFS	Czas wolny od radiologicznej progresji choroby (z ang. <i>Radiology Progression-Free Survival</i> )
RTG	Rentgenogram
RTH	Radioterapia
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Severe Adverse Events</i> )
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SIOG	<i>International Society of Geriatric Oncology</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SOE	Podsumowanie dowodów (z ang. <i>Summary of Evidence</i> )
SPECT	<i>Single-Photon Emission Computer Tomography</i>
SREs	Powikłania kostne (z ang. <i>Skeletal-Related Events</i> )
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
TK	Tomografia komputerowa
TNM	Guz, węzły chłonne, przerzuty odległe (z ang. <i>Tumor, Nodes, Metastases</i> )
TRUS	USG przezodbytnicze (z ang. <i>Transrectal Ultrasonography</i> )
TTTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time-To Treatment Discontinuation</i> )
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania – Erleada® w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię (mCSPC), w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT) [REDACTED]

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Według klasyfikacji ICD-10 rak gruczołu krokowego oznaczony jest kodem C61, a zgodnie z aktualnym podziałem ICD-11 – 2C82. Najczęściej występującym rakiem jest gruczolakorak. Wyróżnia się podział raka gruczołu krokowego uwzględniający wrażliwość na hormony. Przyjmuje się, że rak hormonowrażliwy stanowi nowotwór u pacjentów, u których nie stosowano wcześniejszej terapii hormonalnej lub odpowiedź na leczenie utrzymuje się (nie stwierdza się progresji choroby). Wśród chorych z mHSPC można wyróżnić również podgrupę pacjentów wysokiego i niskiego ryzyka oraz uwzględniającą obciążenie chorobą przerzutową (*volume disease*).

Etiologia choroby nie jest do końca poznana. Uznaje się, że istotną rolę odgrywa wiek

chorego oraz predyspozycja genetyczna. Rak gruczołu krokowego jest nowotworem zależnym hormonalnie, a w jego rozwoju istotną rolę odgrywa również działanie testosteronu i jego pochodnych. Diagnostyka omawianego schorzenia rozpoczyna się od prostych badań fizykalnych (jak badanie *per rectum*) oraz analizy badań laboratoryjnych – w tym oceny parametru PSA (swoistego antygenu sterczowego). Wśród dodatkowych badań istotnych w punktu widzenia procesu diagnostycznego wyróżnia się badanie USG przezodbytnicze (TRUS) oraz inne badania obrazowe jak TK, MRI i PET. Ostateczne rozpoznanie musi być potwierdzone histopatologicznie. W celu oceny zaawansowania klinicznego uwzględnia się stężenie PSA, ocenę w skali struktury histologicznej rozrostu nowotworowego Gleasona oraz zaawansowania klinicznego w skali TNM. Przebieg naturalny i rokowanie wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego zależy od stadium zaawansowania choroby i czynników ryzyka. Mediana długości przeżycia pacjentów z chorobą rozsianą wynosi około 42 miesiące. U większości chorych z mHSPC obserwuje się zadowalającą odpowiedź na leczenie, jednak prawie u wszystkich prędzej czy później rozwinie się postać oporna na kastrację. Oszacowano, że mediana przeżycia wśród chorych z postacią *low-volume* wynosi około 49 miesięcy. Początkowo rak gruczołu krokowego ma niecharakterystyczny obraz kliniczny, a objawy są podobne do łagodnego przerostu gruczołu krokowego. Przerzutowa postać choroby cechuje się występowaniem objawów zmian w narządach odległych – np. bólami kostnym i patologicznymi złamaniami. Szacuje się, że w 2018 r. odnotowano prawie 1,3 mln zachorowań na raka gruczołu krokowego na świecie oraz prawie 360 tys. zgonów z powodu tego rozpoznania. W zależności od źródła odsetek pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego zawiera się w zakresie od 2 do

30% wszystkich chorych. Szacowana liczba zgonów w Europie z powodu raka gruczołu krokowego na rok 2020 r. wynosi 78 800. Oszacowano, że w Polsce w 2018 r. rozpoznano 15 393 przypadków raka gruczołu krokowego i odnotowano 5 763 zgony z tego powodu. Wskaźnik zachorowalności standaryzowanej względem wieku wyniósł 43,7:100 000, a wskaźnik umieralności 14,5:100 000. Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych uwzględniających populację pacjentów mHSPC *low-volume*.

### Dobór populacji docelowej

Apalutamid rozważany jest u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami, wrażliwego na hormony (mHSPC, z ang. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT, z ang. *androgen deprivation therapy*), gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie. Wyboru populacji docelowej dla produktu leczniczego Erleada (apalutamid) dokonano w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego oraz szczegółowe kryteria wnioskowanego programu lekowego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

W leczeniu pacjentów z mHSPC rekomenduje się zastosowanie terapii hormonalnej doprowadzającej do redukcji stężenia testosteronu w surowicy krwi. Większe korzyści odnotowuje się z leczenia skojarzonego ADT z innymi terapiami. Przejściowe dołączenie anty-androgenów I generacji do agonistów LHRH doprowadza do złagodzenia objawów wynikających z gwałtownego obniżenia się poziomu androgenów we krwi. Według ekspertów większości zagranicznych towarzystw naukowych dołączenie docetakselu może przynieść korzyści wśród pacjentów o wysokim ryzyku i dużym obciążeniu chorobą przerzutową (*high-volume*). W tej podgrupie chorych rekomendowano również schemat uwzględniający octan abirateronu. Apalutamid jest zalecany przez towarzystwa kanadyjskie, europejskie i amerykańskie w leczeniu mHSPC niezależnie od obciążenia chorobą przerzutową.

Uwzględniając rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce wśród komparatorów dla ocenianej interwencji należy uwzględnić wszystkie finansowane ze środków publicznych leki stosowane w ramach terapii deprivacji androgenów ADT – goserelinę, leuprorelinę, triptorelinę, degareliksu, bikalutamid, flutamidu oraz octan cyproteronu (oraz ewentualnie placebo w badaniach prowadzonych z zaślepieniem).

## Oceniana interwencja

Produkt leczniczy Erleada (apalutamid) należy do rodziny selektywnych inhibitorów receptora androgenowego. Mechanizm działania polega na hamowaniu receptora androgenowego, co prowadzi do zmniejszenia proliferacji komórek nowotworowych i nasilenia apoptozy. Zalecana dawka apalutamidu to 240 mg (cztery tabletki po 60 mg). W grudniu 2019 r. Erleada uzyskała pozytywną opinię w aspekcie poszerzenia zarejestrowanego wskazania o populację pacjentów z mHSPC. Od lutego 2020 r. decyzją komitetu EMA apalutamid został dopuszczony do obrotu we wnioskowanym wskazaniu na terenie UE.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Higgins 2020*).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**

[Redacted text block containing the PICOS criteria for the population (P), consisting of multiple lines of blacked-out text.]

- wiek powyżej 18. roku życia.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Apalutamid (APA) – 240 mg/d doustnie z terapią supresji androgenowej (ADT);
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** terapia supresji androgenowej (ADT) (+/- placebo celem zaślepienia apalutamidu);
- Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcomes*):
  - Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*);
  - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*);
  - Czas do pogorszenia bólu (ang. *time to pain progression*);
  - Czas do przewlekłego stosowania opioidów (ang. *time to chronic opioid use*);
  - Czas do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE, z ang. *time to skeletal-related event*);
  - Czas do progresji PSA (TTPP, z ang. *time to PSA progression*);
  - Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2);
  - Czas do progresji objawowej progresji miejscowej (ang. *time to symptomatic local progression*);
  - Jakości życia zależna od zdrowia (HRQoL) na podstawie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROS, z ang. *patient-reported outcomes*);
  - Bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** Badania RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone

w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – opublikowane w pełnym tekście lub streszczenia doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych informacji do włączonych badań pełnotekstowych.

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

#### Analiza ekonomiczna

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

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Erleada (apalutamid). W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia raka gruczołu krokowego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie

prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywalnych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**



## 1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania – Erleada® w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię (mCSPC), w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT) [REDACTED]

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Rak gruczołu krokowego (PC, z ang. *prostate cancer*) (ICD-10 C61)

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego (Krzemieniecki 2020).

#### Klasyfikacje

Wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, z ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> Revision*) rak gruczołu krokowego oznaczony jest kodem C61 (ICD-10 2016). Z kolei, według zaktualizowanej klasyfikacji ICD-11 rak gruczołu krokowego określany jest kodem 2C82 (ICD-11 2019).

Raka gruczołu krokowego można podzielić w oparciu o wynik badania histopatologicznego. Najczęściej występującym rakiem jest **gruczolakorak** stanowiący około 95% przypadków. Około 4% rozpoznań stanowią raki z nabłonka przejściowego części sterczowej cewki moczowej, a w rzadkich przypadkach mogą pojawić się nowotwory neuroendokrynne (Krzemieniecki 2020). W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację WHO z 2016 r. dotyczącą raka gruczołu krokowego.

Tabela 1. Klasyfikacja WHO nowotworów gruczołu krokowego (Inamura 2018).

WHO	
Nowotwór gruczołowy (glandular neoplasm)	rak gruczołowy (gruczolakorak) zrazikowy ( <i>acinar adenocarcinoma</i> )
	rak wewnątrzprzewodowy ( <i>intraductal carcinoma</i> )
	rak gruczołowy (gruczolakorak) przewodowy ( <i>ductal adenocarcinoma</i> )
Rak urotelialny ( <i>urothelial carcinoma</i> )	–
	rak gruczołowo-płaskonabłonkowy ( <i>adenosquamous carcinoma</i> )

Erleada® (apalutamid) | w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej [REDACTED]

WHO	
<b>Nowotwory płaskonabłonkowe</b> ( <i>squamous naoplasm</i> )	rak płaskonabłonkowy ( <i>squamous cell carcinoma</i> )
<b>Nowotwory podstawnkomórkowe</b> ( <i>basal cell carcinoma</i> )	–
<b>Guz neuroendokryny</b> ( <i>neuroendocrine tumor</i> )	gruczolakorak z różnicowaniem neuroendokrynym ( <i>adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation</i> )
	drobnokomórkowy rak neuroendokryny ( <i>small cell neuroendocrine carcinoma</i> )
	wielokomórkowy rak neuroendokryny ( <i>large cell neuroendocrine carcinoma</i> )

Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego mogą prezentować różną wrażliwość na androgeny, która z kolei stanowi najważniejszy mechanizm, będący punktem uchwytu standardowego leczenia. W literaturze używane są różne terminy określające raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony, wśród których najczęściej spotyka się: *hormone naive*, *hormone sensitive*, *noncastrate*, *castration naive*, *castration sensitive*. Wszystkie powyższe definicje stosowane są najczęściej w odniesieniu do pacjentów nieleczonych ADT lub ciągle wrażliwych na terapię androgenową. Nie jest jasne, który termin jest najwłaściwszy i powinien być stosowany powszechnie w praktyce klinicznej. Problematykę terminologii raka gruczołu krokowego poruszono podczas konferencji towarzystwa APCCC (z ang. *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference*) w 2019 r. Według 45% ekspertów panelu APCCC powinno się unikać terminu „kastracja”. Z kolei 55% uczestników konferencji nie widziało przeciwwskazań do stosowania takiej nomenklatury. Prawie połowa specjalistów uznała, że odnosząc się do grupy pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, u których planuje się rozpoczęcie ADT właściwym określeniem będzie *castration naive*. 23% głosowało za *hormone sensitive*, 18% za *castration naive*, a 5% za *castration sensitive*. Z kolei, eksperci osiągnęli konsensus w kontekście definicji przerzutowego raka gruczołu krokowego po progresji choroby z równoczesnym kastracyjnym poziomem testosteronu – prawie 90% głosujących wybrało termin *castration-resistant prostate cancer* (APCCC 2020). Z kolei, w wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez amerykańskie towarzystwo NCCN wielokrotnie wykorzystywano termin *castration-naive* (CNPC), który według ekspertów dotyczy chorych niestosujących ADT w momencie progresji choroby. Ponadto, w tej populacji pacjentów uwzględnia się również chorych otrzymujących terapię neoadjuwantową, równoczesną lub adjuwantową ADT jako element radioterapii zapewniający prawidłową regenerację funkcjonowania jąder (NCCN 2.2021).

Wobec powyższego, wyróżnia się podział raka gruczołu krokowego uwzględniający wrażliwość na kastrację, a definicje poszczególnych postaci raka są zróżnicowane w zależności od źródła. Definicje przyjęte w niniejszym raporcie zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Definicje podgrup raka gruczołu krokowego z uwzględnieniem androgenowrażliwości (*Fizazi 2019, Smith 2018, AUA/ASTRO/SUO 2021*)

Terminologia	Definicja
<b>Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (CSPC/HSPC</b> , z ang. <i>Castration-Sensitive Prostate Cancer/ Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i> )	Termin odnosi się do pacjentów, którzy <b>nie otrzymywali wcześniejszej</b> terapii hormonalnej lub <b>odpowiedź na leczenie hormonalne utrzymywała się</b> (tzn. nie stwierdzano u nich klinicznej, radiologicznej progresji choroby lub wzrostu PSA $\geq 2,0$ ng/ml powyżej nadir) Termin <i>castration-sensitive</i> uwzględnia również pacjentów <i>castration-naïve</i> .
<b>Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (CNPC</b> , z ang. <i>Castration-Naive Prostate Cancer</i> )	Termin odnosi się do pacjentów, którzy <b>nie otrzymywali wcześniej</b> terapii hormonalnej. W badaniu <i>LATITUDE</i> dopuszczano zastosowanie ADT do trzech miesięcy.
Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (CRPC, z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )	Termin odnosi się do pacjentów z progresją choroby pomimo leczenia ADT. CRPC manifestuje się wzrostem stężenia PSA i/lub progresją choroby pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu.
ADT (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i> ).	

Przedmiotem niniejszego raportu jest populacja pacjentów z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC), informacje dotyczące populacji chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego nie zostaną przedstawione w dokumencie.

Populacja chorych z mHSPC jest zróżnicowana i uwzględnia podgrupy pacjentów: nowo zdiagnozowanych, z postacią pierwotnie postępującą, wysokiego i niskiego ryzyka oraz uwzględniającą obciążenie chorobą przerzutową (*high* i *low volume*). Definicje poszczególnych postaci mHSPC zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 3. Definicje podgrup pacjentów z rozpoznaniem mHSPC (*Fizazi 2017, Sweeney 2015, Millikan 2008, CUA-CUOG 2020, Weiner 2019*).

Podgrupa	Definicja	
	Pacjenci nowo zdiagnozowani	Pacjenci z postacią pierwotnie postępującą
Podgrupa uwzględniająca przebieg choroby	Pacjenci z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego stwierdzonym w momencie rozpoznania.	Pacjenci z rozpoznaniem miejscowego lub miejscowo-zaawansowanego raka gruczołu krokowego, u których następnie rozwinęły się przerzuty.
Podgrupa uwzględniająca ryzyko (na podstawie protokołu badania <i>LATITUDE</i> )	→ $\geq 3$ przerzuty do kości → przerzuty trzewne → $\geq 4$ pkt w skali ISUP ( $\geq 8$ punktów w skali Gleasona)	
	<b>Postać wysokiego ryzyka (<i>high-risk</i>)</b>	<b>Postać niskiego ryzyka (<i>low-risk</i>)</b>
	▪ $\geq 2$ cechy wysokiego ryzyka:	▪ $< 2$ wyżej wymienione kryteria
Podgrupa uwzględniająca obciążenie chorobą przerzutową	<b>Postać <i>high-volume</i></b>	<b>Postać <i>low-volume</i></b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>definicja uwzględniona w badaniu <i>CHAARTED, GETUS-AFU15, STAMPEDE</i>: <math>\geq 4</math> przerzuty do kości w tym <math>\geq 1</math> poza kręgosłupem lub miednicą i/lub przerzuty w narządach trzewnych<sup>^</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż w <i>high-volume</i></li> <li>definicja uwzględniona w badaniu <i>HOR-RAD</i>: <math>&lt; 5</math> zmian w kościach</li> <li>definicja uwzględniona w badaniu <i>Glass</i>: przerzuty w węzłach chłonnych i/lub kręgosłupie</li> </ul>

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Podgrupa	Definicja
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>definicja uwzględniona w badaniu <i>Glass</i></u>: przerzuty do kości i/lub trzewne</li> <li>• <u>definicja uwzględniona w badaniu <i>Millikan 2008</i></u>: ≥ 3 przerzuty do kości i/lub obecność przerzutów w narządach twardych</li> </ul>

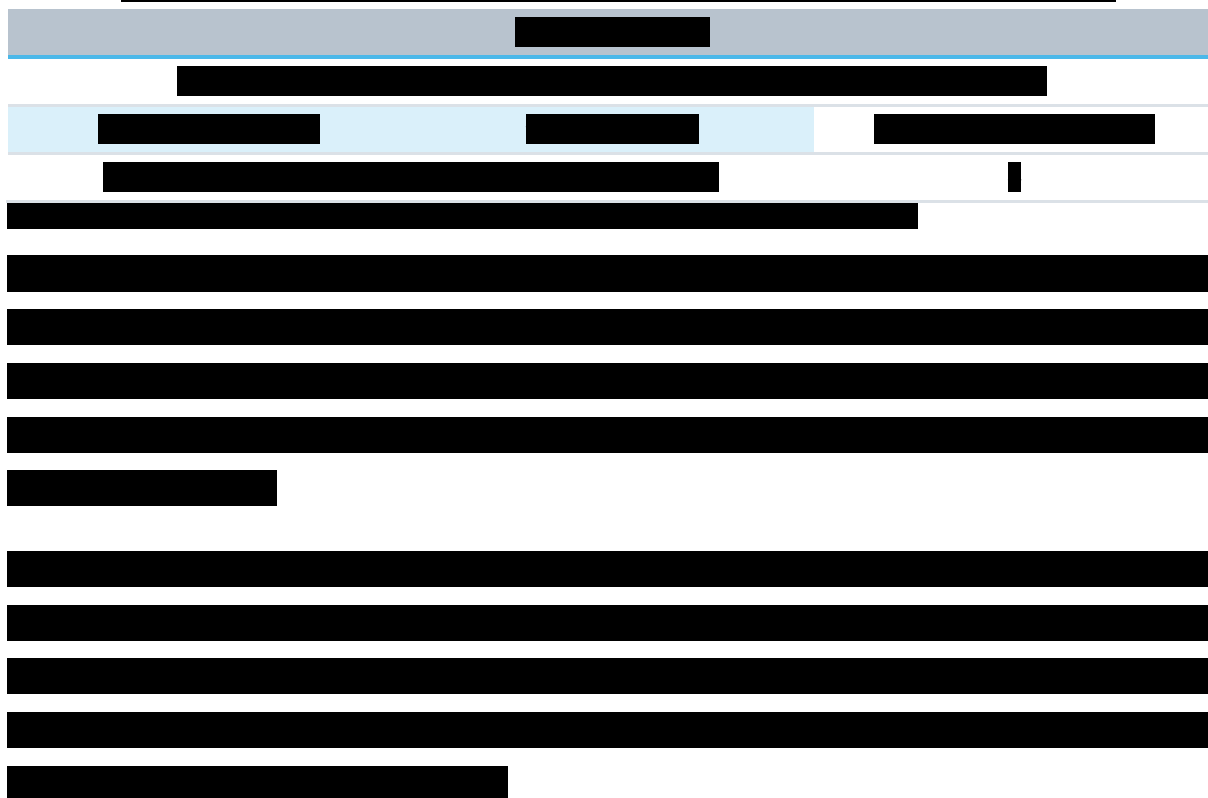
<sup>^</sup> w głównym badaniu oceniającym efektywność kliniczną apalutamidu w leczeniu mHSPC (*TITAN*) przyjęto definicję *high-volume* z badania *CHAARTED*.

[Redacted Table Content]

Tabela 4. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 5.



## 2.2 Etiologia i patofizjologia

**Etiologia** schorzenia nie jest do końca poznana. Wydaje się, że wśród czynników ryzyka istotną rolę odgrywa wiek chorego oraz predyspozycja genetyczna (*Krzemieński 2020*). Występowanie raka gruczołu krokowego w rodzinie zwiększa ryzyko pojawienia się tego nowotworu. Według danych epidemiologicznych ryzyko wystąpienia raka wzrasta z 1,4% do 11,4% w przypadku chorych, u których w rodzinie stwierdzono to schorzenie u ojca i rodzeństwa. Jednak, tylko u około 9% stwierdza się właściwą chorobę dziedziczną, zdefiniowaną jako wystąpienie raka gruczołu krokowego u co najmniej trzech krewnych lub co najmniej dwóch krewnych < 55 rż z wczesnym rakiem (*EAU/ESUR/EANM 2021*).

Rak gruczołu krokowego należy do nowotworów zależnych hormonalnie. Wydzielanie testosteronu jest regulowane przez oś podwzgórzowo-przysadkową. Hormon LHRH stymuluje przednią część przysadki do uwalniania hormonu LH i FSH. Z kolei, LH pobudza komórki Leydiga jądra do produkcji testosteronu. Pochodna testosteronu – DHT – jest około 10 razy silniejsza niż cząsteczka pierwotna i wiąże się ze swoistymi receptorami androgenowymi (*Stelmach 2013, PTU 2011*).

Rak gruczołu krokowego najczęściej rozpoznawany jest w wieku podeszłym. W populacji pacjentów z tym rozpoznaniem dominują mężczyźni w wieku powyżej 65 lat. Doniesienia literaturowe sugerują jednak, że proces karcynogenezy rozpoczyna się na wiele lat wcześniej. Obserwuje się występowanie sterczowej neoplazji śródnabłonkowej (PIN, z ang. *prostate intraepithelial neoplasia*) opisywanej jako stan przedrakowy gruczolakoraka. Należy jednak podkreślić, że nie każdy PIN ulegnie transformacji do postaci inwazyjnej (*Griend 2020*). PIN stanowi proliferację nowotworową komórek nabłonkowych gruczołu krokowego. Wyróżnia się dwa histologiczne podtypy PIN: niskiego i wysokiego stopnia. PIN wysokiego stopnia jest uważany za stan przedrakowy i prekursor większości przypadków nowotworów. Typowo nie obserwuje się objawów klinicznych PIN ani podniesionych wartości PSA. Ponadto, badania obrazowe nie są przydatne w rozpoznawaniu tego stadium. Wobec powyższego, jedynym sposobem na potwierdzenie PIN jest biopsja gruczołu (*Yang 2020*).

## 2.3 Rozpoznanie

**Rozpoznanie** raka gruczołu krokowego polega na przeprowadzeniu:

- badania laboratoryjnych – stwierdzenie zwiększonego stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*) we krwi oraz zwiększonego odsetka wolnego PSA, ocena czasu do podwojenia stężenia PSA (PSADT, z ang. *prostate specific antigen doubling time*); nie istnieje jednoznaczna granica odcięcia definiująca nieprawidłową wartość PSA, wyniki pacjentów zazwyczaj są interpretowane w odniesieniu do wieku oraz poprzednich wartości, jeśli wynik jest dostępny; według niektórych ekspertów za punkt odcięcia PSA, po którego przekroczeniu należy poszerzyć diagnostykę, uznaje się 4,0;
- badania per rectum – badanie DRE (z ang. *digital rectal examination*) stanowi proste badanie, na podstawie którego można podjąć decyzję w sprawie konieczności przeprowadzania biopsji gruczołu krokowego, wartość diagnostyczna badania jest ograniczona i subiektywna, a ponadto wynik w znacznej mierze zależy od doświadczenia badającego;

- USG przezodbytniczego (TRUS, z ang. *transrectal ultrasonography*) – badanie umożliwiające uwidocznienie granicy i struktury wewnętrznej gruczołu krokowego; charakterystyczne dla raka są ogniska hipoechogeniczne w strefie obwodowej;
- badania mikroskopowego – najczęściej stwierdza się raka gruczołowego (95%), oprócz tego występują przypadki raka z nabłonka przejściowego części sterczowej cewki moczowej oraz nowotwory neuroendokrynne; obraz mikroskopowy zazwyczaj jest niejednorodny i zawiera obszary różniące się wyglądem komórek i architekturą tkanki. Złotym standardem diagnostycznym jest badanie histopatologiczne wycinków pochodzących z biopsji gruboigłowej wykonanej pod kontrolą TRUS (Krzemieniecki 2020, EAU/ESUR/EANM 2021, Kantoff 2020).

W procesie diagnostycznym pacjentów z podejrzeniem raka gruczołu krokowego podkreśla się rolę wczesnej identyfikacji mutacji wysokiego ryzyka jak np. *BRCA1/2, ATM, PALB2, CHEK2* oraz mutacji Lyncha (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*). Ponadto, w przypadku chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, według zaleceń amerykańskiego towarzystwa NCCN, rekomenduje się wykonanie badań genetycznych u wszystkich pacjentów (NCCN 2.2021).

W celu wykrycia i określenia charakteru raka gruczołu krokowego zaleca się wykonywanie badań obrazowych. Powyższe badania mogą służyć nie tylko rozpoznawaniu, ale również monitorowaniu efektu terapeutycznego. Techniki obrazowania dają możliwość oceny anatomii i parametrów czynnościowych narządu. Celem uwidocznienia budowy anatomicznej gruczołu przydatne są techniki obrazowania radiologicznego, ultrasonografia, tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MRI). Z kolei, uwidocznienie zmienności czynnościowych jest możliwe podczas scyntygrafii kości, badania PET/TK, zaawansowanych technik MRI (spektroskopia, obrazowanie MRI zależne od dyfuzji) (NCCN 2.2021). W tabeli poniżej podsumowano zalety i wady poszczególnych technik obrazowania.

Tabela 6. Charakterystyka poszczególnych technik obrazowania (NCCN 2.2021).

Technika obrazowania	Charakterystyka
<b>Klasyczna radiografia (RTG)</b>	Może być stosowana do obrazowania objawowych regionów szkieletu, jednak standardowe badanie wykryje zmianę dopiero po utracie lub zajęciu około 50% tkanki kostnej.
<b>Ultrasonografia (USG)</b>	Standardowe badanie USG umożliwi zobrazowanie anatomii narządu. Przepływ naczyniowy można uzyskać korzystając ze zjawiska Dopplera. USG przezodbytnicze umożliwia pobranie wycinków gruczołu krokowego.
<b>Obrazowanie kości</b>	Tzw. „bone scan” odnosi się do konwencjonalnej scyntygrafii z wykorzystaniem znacznika z technetem lub obrazowania 3D SPECT (z ang. <i>single-photon emission computer tomography</i> ). Miejsca zwiększonego wychwytu znacznika mogą wskazywać na zmiany przerzutowe w kości. Zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ na początku diagnostyki pacjentów z wysokim ryzykiem przerzutów do kości;</li> </ul>

Technika obrazowania	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ po zabiegu prostatektomii, gdy PSA jest niewykrywalne lub PSA jest niewykrywalne po prostatektomii radykalnej, a następnie poziom PSA wzrasta i jest oznaczalny w <math>\geq 2</math> kolejnych pomiarach;</li> <li>▪ w przypadku wzrostu poziomu PSA lub nieprawidłowego wyniku badania DRE po radioterapii, jeśli pacjent jest kandydatem do dodatkowej terapii miejscowej lub leczenia systemowego;</li> <li>▪ monitorowanie choroby przerzutowej – rekomenduje się wykonywanie badania co 6-12 miesięcy podczas terapii ADT.</li> </ul>
Tomografia komputerowa (TK)	<p>Użyteczna metoda do oceny ryzyka złamań, ponieważ umożliwia szczegółową ocenę warstwy korowej kości, która może być zajęta przez zmiany osteoblastyczne.</p> <p>Umożliwia obrazowanie anatomiczne wysokiej jakości, szczególnie w zakresie zmian zewnątrztorbkowych, przerzutów w węzłach chłonnych i narządach litych. TK nie jest wystarczająca do obrazowania gruczołu krokowego. Badanie TK wykonuje się na początku diagnostyki celem oceny występowania zmian w miednicy i/lub jamie brzusznej oraz celem monitorowania skuteczności leczenia.</p>
Rezonans magnetyczny (MRI)	<p>Użyteczna metoda do oceny ryzyka złamań, ponieważ umożliwia szczegółową ocenę warstwy korowej kości, która może być zajęta przez zmiany osteoblastyczne.</p> <p>Istotną zaletą MRI jest wysokiej jakości obrazowanie tkanek miękkich uwzględniające wieloparametryczny obraz oraz zaawansowane metody obliczeniowe oceniające funkcjonowanie narządu. Badanie MRI wykonuje się na początku diagnostyki celem oceny występowania zmian w miednicy i/lub jamie brzusznej oraz celem monitorowania skuteczności leczenia. Zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ po radykalnej prostatektomii, gdy PSA jest niewykrywalne lub gdy poziom PSA z niewykrywalnego wzrasta do poziomu oznaczalnego w <math>\geq 2</math> kolejnych pomiarach lub po radioterapii w przypadku wzrastającego poziomu PSA lub wyczuwalnej zmiany w badaniu DRE w grupie chorych będących kandydatami do leczenia miejscowego</li> <li>▪ mpMRI jest przydatne w ocenie zaawansowania choroby oraz określeniu typu nowotworu. Obrazowanie znajduje zastosowanie w stratyfikacji ryzyka wśród mężczyzn, u których rozważa się wdrożenie postępowania opartego na aktywnym wyczekiwaniu. Dodatkowo mpMRI umożliwia wykrycie dużych, słabo zróżnicowanych raków gruczołu krokowego i zmian rozsianskich zewnątrztorbkowo.</li> </ul>
Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	<p>Nie rekomenduje się rutynowego przeprowadzania tego badania wśród pacjentów. PET/CT lub PET/MRI znajdują zastosowanie w wykrywaniu biochemicznego nawrotu choroby. Użycie C-11 choline lub F-18 flucyklowiny jest korzystne w rozpoznawaniu zmian o małych objętościach w tkankach miękkich i kościach. Rekomenduje się histologiczne potwierdzenie rozpoznania z uwagi na wysoki wskaźnik wyników fałszywie dodatnich.</p>

RTG – rentgenogram; USG – ultrasonografia; SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (z ang. *single-photon emission computed tomography*); PSA – swoisty antygen sterczowy (z ang. *prostate specific antigen*); DRE – badanie *per rectum* (z ang. *digital rectal examination*); ADT – terapia deprywacji androgenowej (z ang. *androgen deprivation therapy*); TK – tomografia komputerowa; MRI – rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*); PET – pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. *positron emission tomography*); mpMRI – wieloparametryczny MRI (z ang. *multiparametric MRI*).

Ogółem proces diagnostyczny raka gruczołu krokowego rozpoczyna się najczęściej od klinicznego podejrzenia nowotworu na podstawie badania palpacyjnego (DRE) lub podwyższonego poziomu PSA. Powyższe badania mogą wskazywać na konieczność poszerzenia diagnostyki, ale nierzadko są związane jedynie z procesem niezłośliwym. W przypadku badania DRE stwierdzenie guzkowatych struktur, stwardnień lub asymetrii może skłaniać ku poszerzeniu diagnostyki. Jak wspomniano powyżej nie istnieje jednoznaczna granica poziomu PSA, którą uznaje się za prawidłową. Wartości PSA porównuje się z zakresami referencyjnymi obliczonymi dla wieku chorego oraz odnoszonymi się do wartości PSA sprzed roku, jeśli są dostępne. Ponadto, zaleca się poszerzenie diagnostyki w kierunku onkologicznym w przypadku, gdy wzrost wartości PSA przekracza 0,75 ng/dl w ciągu roku, nawet jeśli sama wartość PSA jest w granicach normy

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



przewidzianej dla wieku. Według niektórych ekspertów przekroczenie wartości 4,0 w pojedynczym badaniu stanowi granicę niezależnie od wieku pacjenta. Przeprowadzenie kolejnych, dodatkowych badań ma na celu określenie potrzeby biopsji gruczołu. W kolejnych etapach diagnostycznych zaleca się powtórzenie badania poziomu PSA. W przypadku stwierdzenia prawidłowych wartości PSA odstępuje się od dalszej diagnostyki. W przypadku niejednoznacznych wyników PSA przeprowadza się dodatkowe analizy markeru i badania obrazowe. W celu bardziej precyzyjnego określenia ryzyka raka gruczołu krokowego możliwe jest oznaczenie tzw. gęstości PSA stanowiącej współczynnik poziomu PSA do objętości gruczołu mierzonej zazwyczaj w TRUS. Gęstość PSA < 0,15 ng/ml/cc stanowi wynik prawidłowy. Ponadto, w diagnostyce raka gruczołu krokowego zastosowanie znajduje analiza wolnego i związanego PSA. Wolny PSA może być oszacowany w oparciu o wartości PSA całkowitego i wolnego. W przypadku raka gruczołu krokowego odsetek wolnego PSA w surowicy krwi jest niższy w porównaniu do zmian niezłośliwych. Współczynnik PSA wolnego do całkowitego jest niższy niż 10-15% może sugerować złośliwy proces nowotworowy. Przeciwnie wartość przekraczająca 25% będzie raczej świadczyła o łagodnym przerzucie prostaty. Wśród badań dodatkowych zaleca się przeprowadzanie badań obrazowych jak np. MRI, TRUS (Kantoff 2020). W tabeli poniżej zawarto dane dotyczące wartości PSA i związanego z nim ryzyka raka gruczołu krokowego.

Tabela 7. Ryzyko raka gruczołu krokowego w korelacji z poziomem PSA (EAU/ESUR/EANM 2021).

Poziom PSA (ng/ml)	0,0-0,5	0,6-1,0	1,1-2,0	2,1-3,0	3,1-4,0
Ryzyko PC (%)	6,6	10,1	17,0	23,9	26,9
Ryzyko ISUP ≥ 2 PCa (%)	0,8	1,0	2,0	4,6	6,7

Wyniki PSA, DRE i testów dodatkowych (w tym badań obrazowych) służą podjęciu decyzji dotyczącej słuszności przeprowadzenia biopsji gruczołu. Zazwyczaj rekomenduje się pobranie wycinka, jeśli oczekiwana długość przeżycia wynosi co najmniej 10 lat (w niektórych przypadkach 5 lat) oraz gdy poziom PSA jest podwyższony powyżej normy przewidzianej dla danej grupy wiekowej lub PSA wzrosło ponad 0,75 ng/ml w ciągu roku lub stwierdzono nieprawidłowości w badaniu DRE. Odstąpienie od wykonania biopsji pomimo podwyższonych wartości PSA może być rozważone wśród starszych chorych lub pacjentów ze znacznym obciążeniem klinicznym innymi chorobami. Biopsję gruczołu przeprowadza się z dostępu przezodbytniczego pod kontrolą TRUS lub MRI (Kantoff 2020). Przy użyciu igły biopsyjnej pobiera się <1% tkanki gruczołowej (Yang 2020).

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić niezłośliwe zmiany gruczołu, które również objawiają się występowaniem częstomoczu, nokturii i nietrzymania moczu. Wśród rozpoznań, które należy wykluczyć

wyróżnia się np. łagodny przerost prostaty (BPH, z ang. *benign prostate hyperplasia*), niedrożność ujścia pęcherza moczowego, zakażenie układu moczowego, zapalenie gruczołu krokowego, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego i zespół przewlekłego bólu miednicy (Kantoff 2020).

W celu **oceny zaawansowania** raka gruczołu krokowego przeprowadza się badanie *per rectum* (DRE), TRUS oraz tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy. W wyjątkowych przypadkach można wykonać MR z cewką doodbytniczą (najdokładniejsza metoda oceny naciekania pęcherzyków nasennych). W celu oceny klinicznego zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego stosuje się klasyfikację TNM, która została przedstawiona w tabeli poniżej (Krzemieński 2020). **Kolorem** wyróżniono zaawansowanie HSPC będące przedmiotem niniejszego raportu.

Tabela 8. Uproszczona klasyfikacja kliniczna TNM zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego (rewizja 8. z 2017 r.) (Krzemieński 2020).

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

Cecha	Ocena kliniczna	Opis
	M1a	w pozaregionalnych węzłach chłonnych
	M1b	w kościach
	M1c	przerzuty odległe z towarzyszącymi przerzutami w kościach lub bez takich przerzutów

<sup>1</sup> w przypadku, gdy utkanie nowotworu w biopsji gruboigłowej stwierdzono w jednym lub obu płatach gruczołu krokowego, lecz guz nie jest wyczuwalny podczas badania *per rectum* nie jest widoczny w badaniach obrazowych, należy stwierdzić obecność cechy T1c;

<sup>2</sup> naciek wierzchołka gruczołu krokowego lub w obrębie torebki gruczołu krokowego (ale bez przzerwania jej ciągłości) klasyfikuje się jako cechę T2 (a nie T3);

<sup>3</sup> jeśli stwierdza się przerzuty  $\geq 1$  miejscu – należy stosować najwyższą kategorię w obrębie cechy M (tj. pM1c).

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

- **duże ryzyko** – PSA > 20 ng/ml, ocena w skali Gleasona > 8 pkt, zaawansowanie kliniczne T2c/T3 (naciek zajmuje oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu);
- **małe ryzyko** – PSA < 10 ng/ml, ocena w skali Gleasona < 6 pkt, zaawansowanie kliniczne T1c lub T2a (naciek zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata);
- **pośrednie ryzyko** – pozostali chorzy (Krzemieniecki 2020).

**Skala Gleasona** opiera się na ocenie struktury histologicznej rozrostu nowotworowego. Wynik oceny powstaje przez zsumowanie stopnia zróżnicowania dwóch najczęściej występujących grup komórek – każdej grupie komórek przypisuje się od 1 (najmniejszy stopień złośliwości histologicznej) do 5 punktów (najwyższy stopień złośliwości histologicznej). Suma Gleasona zawiera się w przedziale od 2 do 10. Najgorszy możliwy wynik to 10 – komórki raka nisko zróżnicowane o dużym potencjale do naciekania i przerzutów (Gleason 1966, Bailar 1966, Eble 2004). Ocenę wg skali Gleasona w chwili obecnej zapisuje się jako pełne wyrażenie matematyczne (np. 2+5 = 7), a nie jedynie jako sumę, co daje pełniejszy obraz choroby (Eble 2004). W ostatnich latach stosowany jest nowy, ujednoczony podział na grupy, zaakceptowany przez *International Society of Urological Pathology* (ISUP), w którym z uwagi na fakt, że stopnie 2-5 są rzadko oznaczane nie wyróżnia się ich oddzielnie (Humphrey 2016).

Tabela 9. Grupy rokownicze wg skali Gleasona - ISUP (Humphrey 2016, EAU/ESUR/EANM 2021).

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

Suma Gleasona	Stopień ISUP
9-10	5

Na podstawie punktacji w skali Gleasona definiuje się postać raka gruczołu krokowego „klinicznie istotną”. Według ekspertów NICE uzyskanie co najmniej 7 punktów w wyżej przedstawionej skali świadczy o klinicznie istotnej chorobie (NICE 2019).

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

Tabela 10. Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężenia PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona (Stelmach 2013).

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

## 2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Rak gruczołu krokowego typowo występuje u starszych mężczyzn. Najczęściej spotyka się go po 65 roku życia jednak badania wskazują, że proces karcynogenezy w gruczole rozpoczyna się na wiele lat wcześniej (Griend 2020). Wśród czynników związanych z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka gruczołu krokowego wyróżnia się obciążenie rodzinne, rasę czarną, otyłość i dietę wysokotłuszczową oraz narażenie na androgeny (KRN 2021).

Mediana długości przeżycia pacjentów z chorobą przerzutową wynosi około 42 miesiące. Wśród czynników ryzyka wpływających na przeżycie chorych wyróżnia się liczbę oraz lokalizację przerzutów kostnych, obecność przerzutów w narządach litych, punktacja w skali ISUP (Tabela 9), początkowa i aktualna wartość PSA. Istotnym z punktu widzenia oszacowania rokowania dla chorych jest również określenie tzw. obciążenia chorobą przerzutową (*volume disease*). W badaniu CHAARTED podkreślono rolę tego parametru w ocenie korzyści dodania do leczenia radioterapii. Istotnym markerem mającym wartość

rokowniczą jest poziom PSA po 7 miesiącach leczenia ADT.  $PSA \leq 0,2$  ng/ml w 7. miesiącu terapii stanowi marker prognostycznych wśród mężczyzn leczonych ADT z powodu choroby przerzutowej (EAU/ESUR/EANM 2021). W tabeli poniżej przedstawiono medianę długości przeżycia pacjentów w zależności od poziomu PSA po 7 miesiącach ADT.

Tabela 11. Mediana przeżycia pacjentów w zależności od poziomu PSA po 7. miesiącach ADT (EAU/ESUR/EANM 2021).

Poziom PSA po 7 miesiącach ADT	Mediana przeżycia
< 0,2 ng/ml	75 miesięcy
0,2 – 4 ng/ml	44 miesiące
> 4 ng/ml	13 miesięcy

U większości mężczyzn obserwuje się korzystną odpowiedź na leczenie ADT, jednak u części chorych rozwój oporności na kastrację jest nieunikniony i może prowadzić do zgonu. Rak gruczołu krokowego w stadium rozsiałym jest najczęściej śmiertelny z uwagi na jego heterogeniczną budowę uwzględniającą dwa typy komórek – zależne i niezależne od androgenów. W przypadku komórek hormonowrażliwych potrzebny jest niezbędny, krytyczny poziom androgenów w celu aktywacji wystarczającej liczby receptorów androgenowych zapewniających transkrypcję genów wyzwalających kaskadę biochemiczną odpowiedzialną za apoptozę komórek rakowych. Natomiast ablacja androgenów nie indukuje apoptozy w komórkach niezależnych od androgenów, których wzrost jest odpowiedzialny za śmiertelność w zaawansowanej chorobie (Griend 2020). W ciągu ostatnich lat wykazano, że mechanizm przejścia raka wrażliwego na hormony w postać oporną nie wynika bezpośrednio z oporności na ADT, ale raczej z adaptacji komórek nowotworowych nabywających umiejętności proliferacji w mikrośrodowisku o niskim stężeniu testosteronu. Zaobserwowano, że komórki nowotworowe posiadają zdolności do produkcji własnych androgenów i nawet przy niskim poziomie androgenów, pomimo kastracji mogą doprowadzać do aktywacji receptora androgenowego. Za powyższy mechanizm odpowiedzialnych jest szereg procesów molekularnych wykraczających poza zakres niniejszego opracowania (Tucci 2018).

**Rokowanie** pacjentów z rakiem gruczołu krokowego jest zróżnicowane i w znacznej mierze zależy od stopnia zaawansowania choroby. W wielu przypadkach rak gruczołu krokowego rozwija się powoli, a pacjenci umierają z powodu chorób towarzyszących (JUA 2017). Przeżycie pacjentów zależy przede wszystkim od zaawansowania choroby i zastosowanego leczenia. Po terapii radykalnej 70-85% przeżywa 5 lat, a odsetek 10-letnich przeżyć wynosi około 50-75% (Krzemieniecki 2020). U pacjentów z nowo rozpoznany, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego stwierdza się złe rokowanie, a szacunkowa mediana przeżycia całkowitego nie przekracza 3-4 lat (CUA-CUOG 2020). Według innego źródła mediana

przeżycia pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego waha się od 13 do 72 miesięcy w zależności od obecności niekorzystnych czynników ryzyka (*Chi 2019*). 5-letnie przeżycie w latach 2009 – 2015 wśród pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego (populacja z USA) zostało oszacowane na około 31% (*Agarwal 2019, Terris 2019*). Szacuje się, że 77% mężczyzn z nowo rozpoznany, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego przeżyje mniej niż 5 lat, a tylko 7% chorych leczonych hormonoterapią ma szansę przeżyć co najmniej 10 lat (*Chi 2019*).

Mediana przeżycia pacjentów zależy również od wcześniej zastosowanego leczenia oraz od obciążenia chorobą (*high-volume* oraz *low-volume*). Szczegółowe definicje uwzględniające obciążenie chorobą zostały przedstawione w rozdziale 2.1. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące mediany przeżycia pacjentów z poszczególnymi postaciami choroby mHSPC (*APCCC 2019a*).

Tabela 12. Mediana przeżycia pacjentów z mHSPC w zależności od wcześniej zastosowanego leczenia oraz obciążenia chorobą (*APCCC 2019a*).

	wcześniejsza terapia miejscowa		brak wcześniejszej terapii miejscowej	
	<i>low-volume</i>	<i>high-volume</i>	<i>low-volume</i>	<i>high-volume</i>
Mediana przeżycia [lata]	8	4,5	4,5	3

Według powyższych danych mediana przeżycia pacjentów z mHSPC jest dłuższa w przypadku chorych po uprzedniej terapii miejscowej, zarówno podgrupie pacjentów *low-volume*, jak i *high-volume* (*APCCC 2019a*). Według innego źródła mediana przeżycia wśród pacjentów z postacią *high-volume* wynosiła 27 miesięcy, a wśród chorych z postacią choroby *low-volume* – 49 miesięcy. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statycznie. Wobec powyższego, uważa się, że stopień obciążenia chorobą przerzutową ma znaczny wpływ na rokowanie i przeżycie całkowite chorych (*Alhanafy 2018*). Podobne wnioski zostały przedstawione w badaniu *Sweeney 2015*, w którym mediana przeżycia pacjentów z postacią *high-volume* nie przekraczała 32 miesięcy (*Sweeney 2015*).

Oszacowano, że w momencie rozpoznania raka gruczołu krokowego około 77% pacjentów ma postać miejscową, 13% z zajętymi węzłami chłonnymi, a u około 6% stwierdza się przerzuty odległe (*Terris 2019*). Przerzuty raka gruczołu krokowego często dotyczą kości. U około 72% pacjentów, u których stwierdzono przerzutowego raka gruczołu krokowego, w ciągu 3 lat pojawią się przerzuty odległe do kości (*Sathiakumar 2011*). Wnioski te zostały potwierdzone w innym doniesieniu, gdzie według autorów 65-80% pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego ma zajęte kości lub w najbliższym czasie dojdzie do ich zajęcia (*Sathiakumar 2011*).

Wobec powyższego, rokowanie pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego zależy w znacznej mierze od obciążenia chorobą przerzutową (*volume disease*). Wykazano istotnie gorsze rokowanie i agresywniejszy przebieg choroby wśród pacjentów z postacią *high-volume*. Ponadto, z gorszą prognozą korelują wyższe wartości punktacji w skali Gleasona, jednak punktacja w niższej skali nie jest traktowana jako niezależny czynnik prognostyczny w kontekście przeżycia. Wykazano ponadto, że wśród chorych z wysokim obciążeniem chorobą przerzutową obserwuje się krótszy czas do progresji choroby i wcześniejszy rozwój oporności na kastrację oraz potrzebę chemioterapii. Ogółem, wśród czynników wpływających na rokowanie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego podkreśla się wpływ obciążenia chorobą przerzutową, stanu sprawności, wstępnego poziomu PSA, punktacji w skali Gleasona oraz obecności dolegliwości bólowych podczas rozpoznania (*Alhanafy 2018*).

## 2.5 Obraz kliniczny

Początkowo obraz kliniczny jest niecharakterystyczny, chorzy zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości analogiczne, jak w łagodnym przerzucie gruczołu krokowego. Wśród najczęściej zgłaszanych objawów wyróżnia się: częstomocz, nykturię, naglące parcie, pieczenie podczas mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu. Sporadycznie stwierdza się krwinkomocz (*Krzemieniecki 2020*).

W początkowym stadium nowotwór jest niemy klinicznie i ograniczony wyłącznie do narządu, a stan ten może trwać wiele lat. Wraz z czasem trwania choroby, nowotwór nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Rozsiew raka gruczołu krokowego następuje zarówno drogą naczyń krwionośnych, jak i limfatycznych zajmując regionalne węzły chłonne, kości oraz rzadziej – wątrobę, płuca i mózg (*Krzemieniecki 2020*).

Wśród pacjentów z rozsiewem choroby często obserwuje się ból kostny, ponieważ kości są wiodącą lokalizacją przerzutów odległych raka gruczołu krokowego, a ból jest typowym objawem występowania zmian (*Kantoff 2020*). W bardziej zaawansowanych stadiach może dochodzić do patologicznych złamań struktury kości. W odróżnieniu od innych nowotworów w raku gruczołu krokowego typowe są przerzuty osteoblastyczne – zwiększające gęstość tkanki kostnej w obrębie przerzutu (*KRN 2021*).

W badaniu *per rectum* możliwe jest wykrycie zmian wyczuwalnych palpacyjnie lub asymetrii gruczołu krokowego. Należy jednak mieć na uwadze, że rak gruczołu krokowego jest zazwyczaj niewyczuwalny

przy badaniu przez odbyty. Badanie DRE umożliwia identyfikację głównie guzów na tylnej i bocznej ścianie gruczołu (Kantoff 2020).

## 2.6 Epidemiologia

### Epidemiologia na świecie

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych rozpoznawanych u mężczyzn oraz piątym z kolei najczęstszym nowotworem prowadzącym do zgonu. Ogółem stanowi około 20% wszystkich nowotworów (Krzemieniecki 2020, Rawla 2019). Zachorowalność na raka gruczołu krokowego różni się w zależności od regionu i jest największa w Australii/Nowej Zelandii i Północnej Ameryce, standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi odpowiednio 111,6:100 000 i 97,2:100 000. Podobnie, wysoka zachorowalność na raka gruczołu krokowego cechuje mieszkańców Zachodniej i Północnej Europy (współczynniki zachorowalności odpowiednio 94,9 i 85:100 000). Niskie wskaźniki zachorowalności na raka gruczołu krokowego odnotowuje się we Wschodniej Europie i Południowo-Środkowej Azji – odpowiednio 10,5 i 4,5:100 000. (EAU/ESUR/EANM 2021). Wg danych przedstawionych na portalu GLOBOCAN liczba nowych przypadków zachorowania na raka gruczołu krokowego w 2018 roku na świecie wynosiła 1 276 106 co stanowiło ponad 7% wszystkich nowotworów. Najwięcej nowych zachorowań odnotowano w Północnej Ameryce (234 278) a najmniej w Środkowej Afryce (11 666) (GLOBOCAN 2018). Szacuje się, że około 2 293 818 nowych rozpoznań raka gruczołu krokowego zostanie stwierdzonych do 2040 r. (Rawla 2019).

W tabeli poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące raka gruczołu krokowego na świecie w 2018 r.

Tabela 13. Dane epidemiologiczne dotyczące raka gruczołu krokowego na świecie (GLOBOCAN 2020).

Rok	Liczba zachorowań	Surowy wskaźnik zachorowalności*	Wskaźnik zachorowalności ASR*	Liczba zgonów	Surowy wskaźnik umieralności*	Wskaźnik umieralności ASR*	5-letni wskaźnik chorobowości*
2018	1 276 106	33,1	29,3	358 989	9,3	7,6	96,7

ASR – standaryzowany względem wieku współczynnik (z ang. *age-standardized rates*);  
\* na 100 000.

W tabeli poniżej odnotowano wskaźniki zachorowalności i umieralności standaryzowane względem wieku w poszczególnych regionach świata.



Tabela 14. Dane epidemiologiczne dotyczące raka gruczołu krokowego w zależności od regionu w 2018 r. (GLOBOCAN 2019).

Region	Wskaźnik zachorowalności ASR (na 100 000)	Wskaźnik umieralności ASR (na 100 000)
<b>Ogółem</b>	<b>29,3</b>	<b>7,6</b>
Australia i Nowa Zelandia	86,4	10,2
Północna Europa	85,7	13,5
Zachodnia Europa	75,8	10,1
Północna Ameryka	73,7	7,7
Polinezja	66,5	19,9
Karaiby	64,2	25,4
Południowa Afryka	64,1	26,8
Południowa Europa	60,7	7,9
Południowa Ameryka	60,4	14,0
Mikronezja	42,4	16,3
Ameryka Środkowa	42,2	10,7
Środkowa i Wschodnia Europa	42,2	13,5
Środkowa Afryka	35,9	22,7
Melanezja	34,1	14,5
Zachodnia Afryka	31,9	18,6
Zachodnia Azja	26,9	8,0
Wschodnia Afryka	23,9	14,8
Wschodnia Azja	13,9	4,7
Północna Afryka	13,2	5,8
Południowo-Wschodnia Azja	12,7	5,4
Południowo-Środkowa Azja	5,0	3,3

Szacuje się, że w momencie rozpoznawania 78% jest w stadium miejscowym, u 12% stwierdza się zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, a u 6% obserwuje się przerzuty odległe (Kantoff 2020). Szacowania epidemiologiczne wskazują, że w 2020 r. w Kanadzie odnotuje się 22 900 nowych przypadków raka gruczołu krokowego oraz 4 100 zgonów z powodu tego schorzenia. U około 2 000 do 3 000 mężczyzn rozpoznanie dotyczyć będzie mHSPC (CADTH 2020). Z kolei w USA rocznie rak gruczołu krokowego jest odpowiedzialny za około 31 600 rozpoznań (dane z 2019 r.). Odnotowano zmniejszenie częstość występowania choroby miejscowej, ale liczebność pacjentów z rozpoznaniem przerzutowego raka gruczołu krokowego wzrasta rocznie o około 3% od 2012 r. (Barata 2020). Szczyt śmiertelności z powodu raka gruczołu krokowego odnotowano w latach 90., a w ostatnich latach zaobserwowano obniżenie wskaźnika umieralności z 39:100 000 do 19:100 000 (Welch 2020). Jednakże, szacuje się, że w 2018 r. na świecie przybyło około 1,3 mln nowych przypadków raka gruczołu krokowego i odnotowano 360 000 zgonów z tego powodu (Reis 2020).

Według kanadyjskich danych epidemiologicznych około 8% mężczyzn z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego ma *de novo* chorobę przerzutową (CUA-CUOG 2020). Podobne dane oszacowano dla populacji w USA, gdzie około 6% chorych z rakiem gruczołu krokowego jest w stadium rozsianym (Agarwal 2019). Od 2012 r. wskaźnik zachorowalności standaryzowany wiekiem na mHSPC w USA wzrósł zamiennie

z 0,58% do 2,74% rocznie (*Herlemann 2018*). Z kolei, według innego źródła przyjęto, że około 20% pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego jest w stadium przerzutowym (*Rao 2019*). Analogicznie dla populacji europejskiej częstość rozpoznawania przerzutów odległych wahała się od 4 do 8% pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w zależności od przeprowadzania badań przesiewowych opartych na oznaczaniu PSA w danym regionie (*Buzzoni 2015*). W badaniu *Sathiakumar 2011* 5,9% pacjentów z rakiem gruczołu krokowego rozwinęło przerzuty odległe (*Sathiakumar 2011*). Podobnie, w rejestrze CaPSURE (z ang. *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*) wśród 12 005 nowo zdiagnozowanych pacjentów w latach 1990-2004 u 2,4% stwierdzono przerzuty odległe (*Ryan 2007*). We włoskim rejestrze w okresie od listopada 2002 do maja 2004 wśród pacjentów z nowo rozpoznany rakiem gruczołu krokowego u 2,5% chorych z 1242 pacjentów ogółem stwierdzono rozsiew do narządów odległych (*Salonia 2006*). Podobne wnioski opracowano na podstawie duńskiego badania *Norgaard 2010*, gdzie u 3% chorych z 23 087 pacjentów z nowo rozpoznany rakiem gruczołu krokowego w latach 1999-2007 odnotowano obecność przerzutów odległych (*Norgaard 2010*). Oszacowania pochodzące z europejskich baz danych wskazują, że około 15-30% mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego prezentuje postać przerzutową, wrażliwą na hormonoterapię (*Chi 2019*). **Podsumowując odnalezione dane, odsetek pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego zawiera się w zakresie od 2 do 30% wszystkich pacjentów z tym schorzeniem.**

Standaryzowany współczynnik śmiertelności raka gruczołu krokowego wynosi 10:100 000 (*SIOG 2019*). Szacuje się, że w 2018 roku odnotowano około 358 989 zgonów z powodu tego nowotworu, co stanowi około 3,8% wszystkich zgonów z powodu nowotworów ogółem (*Agarwal 2019, GLOBOCAN 2018*). Najwięcej zgonów z powodu raka gruczołu krokowego w 2018 roku odnotowano w Azji Zachodniej (68 472), a najmniej w Australii i Nowej Zelandii (3 961) (*GLOBOCAN 2018*). Oszacowano, że do 2040 r. zaobserwuje się niewielką zmianę w zakresie śmiertelności z powodu raka gruczołu krokowego – wzrost o ok. 1,05% (*Rawla 2019*).

Z kolei, w badaniu oceniającym śmiertelność z powodu nowotworów w Europie z oszacowaniami na 2020 r. wykazano, że całkowita śmiertelność mężczyzn z przyczyn onkologicznych w Europie obniży się z 137,5:100 000 w 2015 r. do 130,1:100 000 w 2020 r. Jednakże dane dotyczące raka gruczołu krokowego wskazują na wzrost liczby zgonów z 74 998 do 78 800. Standaryzowany współczynnik umieralności z powodu raka gruczołu krokowego w 2020 r. oszacowano na 9,95:100 000 (*Carioli 2020*). Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Umieralność wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w 2015 r. i szacunkowe dane na rok 2020 (*Carioli 2020*)

	Liczba zgonów w 2015 r.	ASR 2015	Szacowana liczba zgonów w 2020	Szacowany ASR w 2020	Różnica [%]
Rak gruczołu krokowego	74 998	10,71	78 800	9,95	-7,1

W badaniu *Carioli 2020* oszacowano również wskaźniki śmiertelności standaryzowane względem wieku z uwzględnieniem podziału na poszczególne kraje europejskie. Wykazano, że w latach 2005-2009 najniższy współczynnik umieralności ASR występował we Włoszech. W Polsce w tym okresie wyniósł 13,02:100 000. Z kolei, najwyższą wartość osiągnął w Wielkiej Brytanii – 14,05:100 000. Podobny trend utrzymał się w latach 2010-2014, gdzie najniższy współczynnik umieralności odnotowano również we Włoszech (7,66:100 000), a najwyższy w Wielkiej Brytanii (13,17:100 000). Jeden z wyższych współczynników umieralności ASR w latach 2010-2014 zaobserwowano również w Polsce – 12,44:100 000. Oszacowano, że w 2020 r. powyższy współczynnik osiągnie w Polsce 14,67:100 000 i wśród analizowanych państw europejskich będzie najwyższy (*Carioli 2020*). Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wskaźniki śmiertelności standaryzowane pod względem wieku w krajach europejski w poszczególnych latach, oszacowanie wskaźników na rok 2020 (*Carioli 2020*).

Kraj	ASR 2005-2009*	ASR 2010-2014*	Szacunkowy ASR 2020*
Francja	12,11	9,93	7,29 (95% CI: 6,84; 7,74)
Niemcy	11,96	11,46	10,61 (95% CI: 10,11; 11,12)
Włochy	8,98	7,66	5,79 (95% CI: 5,57; 6,01)
Polska	13,02	12,44	14,67 (95% CI: 13,79; 15,55)
Hiszpania	10,05	9,24	7,24 (95% CI: 6,87; 7,62)
Wielka Brytania	14,05	13,17	11,99 (95% CI: 11,52; 12,46)

ASR – współczynnik standaryzowany względem wieku (z ang. *age-standardized rates*);  
\* na 100 000.

Ponad 60% chorych to pacjenci w wieku 65 lat i więcej, a szacuje się, że do 2040 roku ten odsetek wzrośnie do 70% (*SIOG 2019*). Częstość występowania raka gruczołu krokowego jest silnie związana z wiekiem, a obserwowane wskaźniki epidemiologiczne są wyższe wśród starszych pacjentów. Ponadto, wyższą zachorowalność i bardziej agresywny przebieg choroby obserwuje się u Afro-Amerykanów w porównaniu do pacjentów rasy białej (*Rawla 2019*). Szczegółowe dane dotyczące rozkładu częstości nowych rozpoznań raka gruczołu krokowego oraz zgonów w zależności od wieku zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 17. Rozkład częstości nowych rozpoznania raka gruczołu krokowego oraz zgonów w zależności od wieku pacjenta (SIOG 2019).

Wiek [lata]	< 20	20-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	>84
Odsetek pacjentów z nowym rozpoznaniem	–	–	0,5%	9,0%	32,7%	38,8%	15,1%	3,9%
Odsetek zgonów	–	–	0,1%	1,5%	9,2%	21,7%	34,0%	33,5%

### Epidemiologia w Polsce

Dane epidemiologiczne dotyczące raka gruczołu krokowego wskazują, że stanowi on około 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce (Krzemieniecki 2020).

Według danych przedstawionych na portalu GLOBOCAN w 2018 r. w Polsce odnotowano 185 630 przypadków choroby nowotworowej, w tym 15 393 (8,3%) dotyczyło raka gruczołu krokowego. Stwierdzono 5 763 zgonów z powodu tego schorzenia, co stanowiło 5,1% wszystkich zgonów z powodu nowotworów. W 2018 r. rak gruczołu krokowego zajął 1. miejsce pod względem częstości występowania wśród mężczyzn w Polsce. Wskaźnik zachorowalności standaryzowanej względem wieku wynosił 43,7:100 000. Wskaźnik umieralności wynosił 14,5:100 000 (GLOBOCAN 2019a). Zgodnie z danymi za rok 2020 w Polsce odnotowano 204 575 przypadków choroby nowotworowej, w tym 18 079 (8,8%) dotyczyło raka gruczołu krokowego oraz 7 074 zgonów, co stanowiło 5,9% wszystkich zgonów z powodu nowotworów. Wskaźnik zachorowalności standaryzowanej względem wieku wynosił 47,5:100 000, podczas gdy wskaźnik umieralności 16,6:100 000 (GLOBOCAN 2020). Przewiduje się rosnący trend liczby zgonów z powodu raka gruczołu krokowego. Szacuje się, że do 2030 r. liczba zgonów na złośliwy nowotwór gruczołu krokowego przewyższy liczbę zgonów z powodu nowotworów piersi. Roczna liczba zarejestrowanych zgonów z powodu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego prawdopodobnie wzrośnie z 4 440 odnotowanych w 2014 r. do 6 550 w 2030 r. (Czaderny 2018).

Na portalu *Komisji Europejskiej* odnaleziono dane epidemiologiczne dotyczące raka gruczołu krokowego. Standaryzowany względem wieku wskaźnik zachorowalności na raka gruczołu krokowego w 2018 r. wynosił 105,2:100 000. W tym samym roku wskaźnik ASR dotyczący umieralności został oszacowany na 48,4:100 000 (KE 2018).

Na portalu *Krajowego Rejestru Nowotworów* (KRN) odnaleziono dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i zgonów z powodu raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 2000 – 2018. W tabeli poniżej podsumowano odnalezione informacje.

Tabela 18. Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i umieralności na raka gruczołu krokowego wśród mężczyzn w Polsce w latach 2000 – 2018 (KRN 2021).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
2018	16414	88,33	46,81	5574	29,99	13,93
2017	16253	87,43	47,66	5365	28,86	13,81
2016	15961	85,85	48,27	5220	28,08	13,82
2015	14211	76,37	43,83	4876	26,20	13,39
2014	12343	66,28	38,99	4440	23,84	12,63
2013	12162	65,68	39,19	4281	23,12	12,40
2012	10948	58,70	36,12	4199	22,51	12,41
2011	10318	55,32	35,08	4085	21,90	12,51
2010	9273	49,73	32,31	3940	21,13	12,36
2009	9142	49,62	28,27	4041	21,93	13,08
2008	8269	44,92	29,88	3892	21,14	12,87
2007	7638	41,47	28,27	3932	21,35	13,35
2006	7154	38,80	27,22	3681	19,97	12,93
2005	7095	38,43	27,34	3592	19,46	12,90
2004	6257	33,86	24,48	3578	19,36	13,33
2003	5832	31,54	22,98	3390	18,33	12,85
2002	5236	28,28	20,83	3488	18,84	13,51
2001	5391	28,72	21,77	3365	17,93	13,19
2000	5049	26,89	20,52	3147	16,76	12,55

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w opracowaniu „Mapy potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii” zapadalność zarejestrowana w Polsce wynosiła 23,4 tys przypadków, natomiast współczynnik zapadalności zarejestrowanej na 100 tysięcy ludności wynosił 61,0 (MPZ 2018). Alternatywne dane raportowane przez KRN wskazują na ponad 16,0 tys. nowych zachorowań rocznie na raka gruczołu krokowego w 2018 roku (KRN 2021). Dane dotyczące chorobowości na raka gruczołu krokowego w Polsce na dzień 31.12.2016 r. (od 2009 r.) oszacowano na 147,1 tys. (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców było to 0,1 tys.) (MPZ 2018).

Odnaleziono informacje dotyczące oszacowania zachorowalności na raka gruczołu krokowego w Polsce w dokumencie stanowiącym Analizę Weryfikacyjną produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Odnalezione dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Oszacowania liczebności populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w Polsce (AWA Xtandi 2014).

	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4
Oszacowanie populacji polskiej z rakiem gruczołu krokowego	<p>zachorowalność na raka gruczołu krokowego w Polsce to około <b>11 000/rok</b></p> <p>roczna chorobowość na zaawansowanego CRPC wynosi w Polsce około <b>6 000</b></p> <p>liczba chorych z potencjalnymi wskazaniami do zastosowania enzalutamidu po niepowodzeniu terapii docetakselem i uwzględnieniu klinicznej charakterystyki w przedmiotowym stadium choroby wynosi około <b>800/rocznie</b></p>	<p>około <b>10 000</b> nowych zachorowań</p> <p>u <b>8-10%</b> występuje progresja choroby w postaci choroby przerzutowej, wymagającej leczenia systemowego. U połowy z nich w ciągu roku wystąpi CRPC</p> <p>liczba pacjentów z wskazaniem do leczenia enzalutamidem w Polsce to około <b>755 osób</b></p>	<p><b>600 – 700 na rok</b></p>	<p>rocznie odnotowuje się ok. <b>9 000</b> zachorowań i <b>4 000</b> zgonów</p> <p>około <b>18%</b> pacjentów z rakiem prostaty w chwili rozpoznania znajduje się w stadium zaawansowanym choroby</p> <p>U <b>38%</b> mężczyzn ze zdiagnozowanym rakiem prostaty choroba przejdzie w stan zaawansowania</p>

W dokumencie stanowiącym analizę weryfikacyjną wniosku dotyczącego słuszności objęcia finansowaniem produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” odnaleziono dane dotyczące liczebności populacji pacjentów z rozpoznaniem C61. W tabeli poniżej podsumowano odnalezione informacje.

Tabela 20. Liczebność populacji wnioskowanej dla produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel) według danych NFZ (AWA Jevtana 2018).

	2014	2015	2016	2017	2018*
Liczba pacjentów ≥ 18 rż z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 C61	96 531	105 029	113 877	123 647	127 208
Liczba pacjentów ≥ 18 rż z rozpoznaniem głównym ICD-10 C61	92 777	101 063	109 346	118 387	121 132
Liczba pacjentów ≥ 18 rż leczonych docetakselem	1 484	1 739	2 193	2 560	2 433
Liczba pacjentów ≥ 18 rż leczonych w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”	513	844	1 070	1 395	1 905

\* dane za rok 2018 obejmują okres od stycznia do października.

Dodatkowo, w dokumentach stanowiących analizy weryfikacyjne wniosków dotyczących objęcia finansowaniem produktów leczniczych Xtandi (enzalutamid) oraz Nubequa (darolutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” odnaleziono dane NFZ dotyczące pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C61 rak gruczołu krokowego (wraz z kodami rozszerzającymi). Dane te nieco odbiegają od wartości prezentowanych powyżej. Odnalezione informacje podsumowano w tabeli poniżej.

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Tabela 21. Liczebność populacji wnioskowanej dla produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) oraz Nubequa (darolutamid) według danych NFZ (AWA Xtandi 2020, AWA Nubequa 2020).

	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 C61 (wraz z kodami rozszerzającymi)	105 069	113 953	123 422	132 653	142 804

Na podstawie danych zawartych na portalu statystyk Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) odnaleziono informacje dotyczące liczebności pacjentów uczestniczących w programie lekowym B.56. „Leczenie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10 C61)” w latach 2017 i 2018. W tabeli poniżej podano szczegółowe informacje z uwzględnieniem liczby pacjentów otrzymujących poszczególne technologie lekowe programu (abirateron, enzalutamid, dichlorek radu).

Tabela 22. Liczebność pacjentów uczestniczących w programie lekowym B.56 w latach 2017 i 2018 z podziałem na poszczególne technologie lekowe (NFZ 2019).

Technologia lekowa	2018	2017
Abirateron	1 499	1352
Enzalutamid	552	44
Dichlorek radu	130	1
<b>suma*</b>	<b>2 181</b>	<b>1 397</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ponadto, na podstawie danych zawartych na powyższym portalu statystyk NFZ odnaleziono liczebność pacjentów hospitalizowanych w poszczególnych latach z powodu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego. W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione dane.

Tabela 23. Liczba pacjentów hospitalizowanych w Polsce z powodu raka gruczołu krokowego w latach 2011-2018 (NFZ 2019).

Rok	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011
Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu raka gruczołu krokowego	3 331	3 031	bd.	2 541	2 311	2 234	2 509	2 580

W związku z tym, że jedną z metod postępowania w przypadku hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego jest kastracja chirurgiczna polegająca na obustronnej orchidektomii (obustronnym wycięciu jąder) w tabeli poniżej podano informacje odnalezione na portalu statystyk NFZ dotyczące liczby przeprowadzonych w poszczególnych latach procedur jednoczasowego wycięcia obu jąder. Dane odnaleziono w sekcji JGP – L: Choroby układu moczowo-płciowego, katalogu – L72A: Zabiegi moszny, jądra, najądrza i nasieniowodu > 17 r.ż. W tabeli poniżej podsumowano odnalezione informacje.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Tabela 24. Liczba procedur jednoczasowego wycięcia obu jąder przeprowadzonych w Polsce w latach 2013-2018 (NFZ 2019).

Rok	2018	2017	2016	2015	2014	2013
Liczba procedur jednoczasowego wycięcia obu jąder	137	bd.	bd.	156	180	82

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych uwzględniających populację pacjentów analizowaną w niniejszym raporcie (mHSPC *low-volume*).

## 2.1 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Częstość występowania przerzutowego raka gruczołu krokowego oraz długość przeżycia chorych wzrasta. Dzięki coraz to nowocześniejszym terapiom mHSPC wydłuża się przeżycie całkowite pacjentów, ale równocześnie wzrastają też koszty leczenia tych chorych. Zaznacza się jednak, że zastosowanie skojarzonych terapii technologiami aktywnymi z ADT wiąże się z obniżeniem ryzyka zgonu z powodu nowotworu (Sathianathen 2019).

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka gruczołu krokowego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Rak gruczołu krokowego jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu raka gruczołu krokowego w 2019 roku wydano 16 772 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 408 950. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2012-2019, wzrasta każdego roku (ZUS 2020). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 (ZUS 2020).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	408 950	16 772
2018	388 143	15 553
2017	375 534	14 834
2016	334 684	13 456
2015	297 883	11 912
2014	248 457	9 847



Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2013	214 059	8 424
2012	182 757	7 432

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2019 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C61 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 541 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 268 osób. Zanotowano, że w 2019 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 26. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C61 (ZUS 2020).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	541	540	-	1	268	268	-	-
2018	516	515	-	1	232	231	-	1
2017	503	503	-	-	240	240	-	-
2016	429	428	-	1	184	184	-	-
2015	333	333	-	-	153	151	1	-
2014	252	251	-	1	114	114	-	-
2013	204	204	-	-	97	97	-	-
2012	158	157	1	-	-	-	-	-
2011	114	113	-	1	-	-	-	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu

o przyznanie renty chorobowej. W roku 2019 ogółem wydano 485 pierwszorazowych i 971 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest niższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 27. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem gruczołu krokowego (ZUS 2020).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
<b>ogółem</b>								
2019	485	477	-	8	971	963	-	8
2018	500	495	-	5	1 039	1 030	-	9
2017	535	531	-	4	1 124	1 117	-	7
2016	520	517	-	3	1 027	1 021	-	6
2015	500	496	-	4	958	949	-	9
2014	436	433	-	3	845	839	1	5
2013	384	382	-	2	806	798	-	8
2012	bd.	bd.	bd.	bd.	-	-	-	-
2011	bd.	bd.	bd.	bd.	-	-	-	-
<b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2019	60	57	-	3	197	192	-	5
2018	61	60	-	1	222	213	-	9
2017	74	72	-	2	234	228	-	6
2016	75	73	-	2	196	191	-	5
2015	64	63	-	1	199	193	-	6
2014	66	66	-	-	142	137	-	5
2013	50	48	-	2	154	148	-	6
2012	38	38	-	-	-	-	-	-
2011	33	32	-	1	-	-	-	-
<b>całkowita niezdolność do pracy</b>								
2019	299	294	-	5	412	409	-	3
2018	291	287	-	4	459	459	-	-
2017	311	310	-	1	528	527	-	1
2016	327	326	-	1	528	527	-	1
2015	333	330	-	3	464	461	-	3
2014	280	277	-	3	418	417	1	-

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2013	245	245	-	-	399	397	-	2
2012	202	202	-	-	-	-	-	-
2011	204	204	-	-	-	-	-	-
<b>częściowa niezdolność do pracy</b>								
2019	126	126	-	-	362	362	-	-
2018	148	148	-	-	358	358	-	-
2017	150	149	-	1	362	362	-	-
2016	118	118	-	-	303	303	-	-
2015	103	103	-	-	295	295	-	-
2014	90	90	-	-	285	285	-	-
2013	89	89	-	-	253	253	-	-
2012	88	88	-	-	-	-	-	-
2011	58	58	-	-	-	-	-	-

Chorzy z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania C61 przyznano 2 mężczyznom. Liczba orzeczeń była taka sama jak w 2018 r. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 28. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C61 (ZUS 2020).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	2	2	-	-
2018	2	2	-	-
2017	1	1	-	-
2016	2	2	-	-
2015	3	3	-	-
2014	1	1	-	-
2013	-	-	-	-
2012	1	1	-	-
2011	1	1	-	-

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę L – Choroby układu moczowo-płciowego. W zakresie powyższego

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

katalogu odnaleziono podgrupę L46 – Choroby gruczołu krokowego, na podstawie, której oszacowano koszty związane z leczeniem raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 29. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka gruczołu krokowego (NFZ 2019).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C61	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C61* [zł]
2018 <sup>^</sup>	5 982	6 922	479,59	3 331	1 597 514,29
2017	5 588	6 326	620,30	3 031	1 880 129,3
2016	4 904	5 648	685,01	bd.	bd.
2015	4 968	5 691	624,23	2 541	1 586 168,43
2014	4 827	5 548	610,17	2 311	1 410 102,87
2013	5 329	5 966	605,95	2 234	1 353 692,3
2012	5 809	6 703	599,61	2 509	1504 421,49
2011	7 952	8 876	559,61	2 580	1 443 793,8
2010	8 485	9 444	510,74	2 805	1 432 625,7
2009	10 933	12 204	506,40	3 384	1 713 657,6

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane za rok 2018 obejmują okres od stycznia do października.

## 2.2 Wpływ choroby na jakość życia

Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) określa wpływ choroby i leczenia na życie pacjenta uwzględniając jego perspektywę. W ocenie HRQoL w chorobach onkologicznych coraz częściej, oprócz standardowych instrumentów HRQoL, stosuje się narzędzia PROs, uwzględniające wyniki zgłaszane przez pacjenta. Analiza PROs ma szczególne znaczenie wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, ponieważ uwzględnia perspektywę chorego i wiarygodniej odzwierciedla wpływ subiektywnych zmian czynnościowych na jakość życia jak np. zaburzenia erekcji i nietrzymanie moczu (Tsu 2020).

Z uwagi na istotne obciążenie rozpoznaniem i leczeniem przerzutowego raka gruczołu krokowego ocena jakości życia wśród tych chorych stanowi niewątpliwie kluczowy aspekt postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (Tsu 2020). U pacjentów, u których udaje się utrzymać hormonowrażliwość nowotworu, leczenie w głównej mierze polega na długotrwałym stosowaniu terapii deprivacji androgenowej, która z kolei wiąże się z istotnymi efektami ubocznymi leczenia. Celem ADT jest redukcja stężenia testosteronu, co powoduje nierzadko zaczerwienienia twarzy, utratę libido, zaburzenia erekcji,

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

pogorszenie funkcji poznawczych i nastroju, problemy z zasypianiem, ginekomastię i niedokrwistość. Powyższe dolegliwości znacznie wpływają na życie codzienne pacjentów i mogą istotnie obniżyć jakość życia szczególnie w aspekcie emocjonalnym, zaburzeń poznawczych oraz seksualnych. Jednym z objawów najczęściej wpływających na obniżenie jakości życia wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego jest zmęczenie wynikające zarówno z choroby, jak i z zastosowanego leczenia. Przyczyną tego zjawiska jest wpływ ADT na zwiększone ryzyko niedokrwistości i zmniejszenie siły mięśniowej. Z uwagi na utratę funkcji mięśni pacjenci narażeni są na częstsze upadki, co w powiązaniu ze zwiększoną utratą tkanki kostnej podczas terapii ADT sprzyja występowaniu niekorzystnych zdarzeń kostnych (SREs, z ang. *skeletal-related events*). Występowanie SREs silnie koreluje z obniżeniem jakości życia (Tucci 2018).

Wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego odnotowuje się wyższy poziom depresji i niepokoju w porównaniu do populacji ogólnej. Ponadto, podobne zaburzenia funkcjonowania zdrowia psychicznego obserwuje się u osób zdrowych pozostających we wspólnym pożyciu (opiekunów) chorych (Sanchez 2020). Zarówno przewlekłe uczucie zmęczenia, jak i objawy depresji wynikające z terapii hormonalnych mogą współistnieć z zaburzeniami poznawczymi i powodować istotne obniżenie jakości życia pacjentów (Tucci 2018).

Niezależnie od zastosowanych metod terapeutycznych ADT wszyscy pacjenci prędzej czy później rozwiją oporność na kastrację – mCRPC. Progresa do przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia pacjentów w szczególności w zakresie ogólnej żywotności (z ang. *vitality*), zdrowia psychicznego oraz funkcjonowania społecznego. Pacjenci, u których doszło do rozwoju mCRPC częściej zgłaszali dolegliwości bólowe, zmęczenie, utratę apetytu oraz masy ciała (Albertsen 1997). Ponadto, progresja do mCRPC odpowiada również za skrócenie przeżycia, a leczenie pacjentów z tym schorzeniem jest znacznie bardziej obciążające dla budżetu publicznego (Krahn 2013).

### 2.3 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych, a ponadto stanowi wiodącą onkologiczną przyczynę zgonów wśród mężczyzn. W wielu przypadkach przebieg choroby jest jednak powolny, a pacjenci dożywają zaawansowanego wieku i umierają z powodu chorób towarzyszących (JUA 2017). Z kolei, pojawienie się przerzutów odległych choroby istotnie pogarsza rokowanie. Przerzutowy rak gruczołu krokowego stanowi nieuleczalną chorobą dotykającą około 8% mężczyzn z PC. Celem leczenia w przypadku rozsiaanych nowotworów nie jest wyleczenie, a przedłużenie

przeżycia i poprawa jakości życia. 5-letnie przeżycie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego sięga 100% wśród chorych z chorobą miejscową, a w przypadku choroby przerzutowej wynosi zaledwie 30% (*Terris 2019*).

Pacjenci z przerzutowym stadium choroby, wrażliwym na hormonoterapię są najczęściej leczeni ADT. Ocenia się, że prawie wszyscy chorzy odpowiedzą na tą terapię, jednakże większość z nich w końcu rozwinię postać oporną na kastrację (CRPC, z ang. *castration-resistant prostate cancer*) (*CADTH 2020*). Zastosowanie monoterapii ADT doprowadza do szybkiej redukcji poziomu PSA u około 90% chorych z rozsiałym rakiem. Jednak, pomimo, że obserwuje się gwałtowną, wstępną odpowiedź na ADT u większości pacjentów rzadko ten efekt jest długotrwały. Szacuje się, że mediana odpowiedzi na leczenie trwa do 18 miesięcy (*Nakazawa 2017*). Ponadto, w analizie sieciowej oceniającej skuteczność poszczególnych metod postępowania w przypadku pacjentów z mHSPC zastosowanie monoterapii ADT oceniono jako najmniej efektywne w kontekście przeżycia całkowitego (*Vale 2018*). Należy również pamiętać, że większość pacjentów nabywa oporności na kastrację średnio po około 2-3 latach stosowania wstępnej terapii hormonalnej (*Terada 2017*). Ostatecznie wszyscy pacjenci przejdą w postać oporną na androgeny, w której stwierdza się biochemiczną i radiologiczną progresję przy jednoczesnym kastracyjnym stężeniu testosteronu w surowicy (*Nakazawa 2017*).

W ciągu ostatnich dekad głównym celem leczenia pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego było osiągnięcie kastracyjnego poziomu testosteronu, który uzyskiwano poprzez obustronną orchidektomię lub poprzez zastosowanie terapii deprivacji androgenowej (ADT). Do niedawna ADT była jedyną formą leczenia farmakologicznego, stosowaną do momentu rozwoju oporności na hormonoterapię i progresji do postaci CRPC. Aktualnie, w leczeniu CRPC dostępne są liczne terapie przedłużające przeżycie, które w ostatnich latach okazały się również skuteczne i bezpieczne w leczeniu mHSPC. Należy zwrócić uwagę, że przewlekła ekspozycja na ADT zwiększa ryzyko niektórych schorzeń. Według doniesień literaturowych zaobserwowano wzrost częstości rozpoznawania cukrzycy, odsetka tkanki tłuszczowej, hiperlipidemię oraz schorzenia sercowo-naczyniowe wśród pacjentów leczonych ADT. Ponadto, w ciągu pierwszego roku leczenia odnotowano do 5-10% przypadków zwiększonej częstości złamań kości, wynikających z wpływu na gęstość mineralną tkanki kostnej. Powikłania kostne (SRE) stanowią istotną przyczynę zwiększonej umieralności wśród mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego i mogą mieć znaczny wpływ przy doborze odpowiedniej terapii dla starszych pacjentów z ryzykiem osteoporozy i licznymi upadkami w wywiadzie (*Weiner 2019*). Badania ostatnich lat wskazują, że intensyfikacja leczenia na etapie mHSPC poprzez dodanie zaawansowanych technologii przeznaczonych

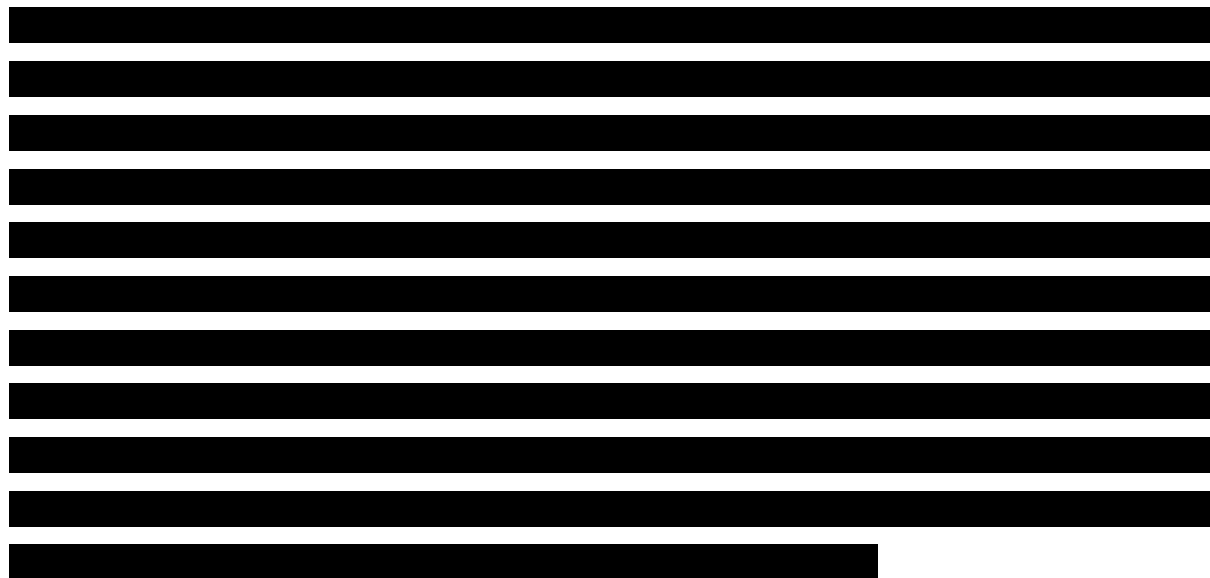
dotychczas do leczenia mCRPC korzystnie wpływa na przeżycie całkowite pacjentów. Wspiera to podstawową zasadę rozwoju onkologii wskazującą, że wdrożenie skutecznych terapii we wczesnych stadiach choroby prowadzi do lepszego, całkowitego efektu terapeutycznego (*VanderWeele 2019*).

Aktualnie, wśród metod deprivacji androgenowej najczęściej stosuje się agonistów LHRH, które cechują się znaczną skutecznością u tych pacjentów, jednak na początku doprowadzają do przejściowego zjawiska wzrostu stężenia androgenów tzw. efektu „flare”. W wyniku ich aktywności początkowo u chorych obserwuje się pojawienie się lub zaostrzenie objawów klinicznych jak np. ból kości, ostra niedrożność w układzie moczowym, niewydolność nerek, kompresja rdzenia kręgowego czy nagły zgon sercowy z powodu nadkrzepliwości (*EAU/ESUR/EANM 2021*). Badania kliniczne wskazują na możliwość skojarzenia terapii ADT z octanem abirateronu u tych chorych, szczególnie wśród pacjentów wysokiego ryzyka i z chorobą *high-volume*. Populacja rejestracyjna dla octanu abirateronu to chorzy na mHSPC nowozdiagnozowani z pierwotnie rozсіяną chorobą (*de novo* mHSPC). Należy jednak podkreślić, że octan abirateronu musi być stosowany z prednizonem, co wiąże się z kolej z szeregiem zdarzeń niepożądanych związanych z przewlekłą sterydoterapią. Stosowanie octanu abirateronu wymaga także skrupulatnego monitorowania poszczególnych parametrów i ekspozycji na prednizon, co może prowadzić do gorszego stosowania się do zaleceń przez pacjenta, a tym samym gorszych efektów leczenia. Niewątpliwie zaletą tego leczenia jest możliwość jego stosowania samodzielnie przez pacjenta we własnym domu, jednak wadą dawkowania jest konieczność podawania na czczo, co znacznie ogranicza swobodę terapii (*ChPL Zytiga 2020*). W populacji pacjentów *high-volume* wyróżniono również skuteczność dołączenia chemioterapii docetakselem. Podkreśla się jednak możliwość wystąpienia wielu powikłań stosowania chemioterapii, co może istotnie wpływać na obniżenie jakości życia chorych i chęć kontynuowania leczenia (*Ito 2018*). W próbie *CHAARTED* wykazano, że dodanie docetakselu do ADT w porównaniu do ADT istotnie statystycznie pogarsza jakość życia pacjentów (spadek oceny ogólnej wg kwestionariusza FACT-P po 3 miesiącach o 2,7 punktu [ $p < 0,001$ ] oraz istotnie statystycznie niższe wyniki dla domen oceniających zmęczenie FACIT-Fatigue,  $p < 0,001$ ) (*Morgans 2018*). Z kolei w badaniu *STAMPEDE* wykazano znaczącą poprawę jakości życia wśród chorych leczonych octanem abirateronu w porównaniu do docetakselu w okresach 3 i 6 miesięcy (odpowiednio wzrost punktacji ogólnej o 6,6 punktu [95% CI: 2,6; 10,7],  $p = 0,001$  i 8,0 punktu [95% CI: 3,6; 12,3],  $p < 0,001$ ). Poprawę wykazano również w okresie roczny (ocena całkowita wyższa o 1,3 [95% CI: -3,0; 5,6],  $p = 0,545$ ) i dwuletnim (ocena całkowita wyższa o 4,5 punktu [95% CI: -0,25; 9,2],  $p = 0,063$ ). Dodatkowo, w ramionach chemioterapii docetakselem obserwowano istotnie zwiększone nasilenie zmęczenia ( $p = 0,042$ ) oraz wyższe wyniki dla podskal oceniających ból ( $p = 0,001$ ) (*Rush 2020, Rush 2020a*). Negatywny wpływ na chęć długotrwałego stosowania się

do zaleceń może mieć również konieczność podawania chemioterapii w placówkach medycznych, co wymaga od chorego regularnych wizyt lekarskich (*Ito 2018*). Ponadto, zastosowanie docetakselu wymaga od pacjenta spełniania określonych kryteriów zdrowotnych wskazujących na ogólny dobry stan chorego. Wobec powyższego, chorzy w zaawansowanym wieku z współistniejącymi chorobami towarzyszącymi mogą się nie kwalifikować do takiego postępowania (*Chi 2019*).

W leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego zastosowanie znajduje również enzalutamid. Według niektórych towarzystw naukowych jest on zalecany w terapii pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego w skojarzeniu z ADT (*NCCN 2.2021*). W badaniach klinicznych wykazano skuteczność enzalutamidu w leczeniu mHSPC w kontekście wydłużenia przeżycia całkowitego, jednak wprowadzenie tej terapii wiązało się z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa jak np. zmęczenie, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca i złamania kości (*Armstrong 2019*). Dodatkowo, jak do tej pory lek ten nie został zarejestrowany w tym wskazaniu (*ChPL Xtandi 2021*).

Według szacunkowych obliczeń liczba zgonów z powodu raka gruczołu krokowego wzrośnie z 4 440 odnotowanych w 2014 r. do 6 550 w 2030 r. Wysoka liczba zgonów wskazuje na potrzebę priorytetyzacji finansowania technologii lekowych wydłużających przeżycie całkowite (*Czaderny 2018*).



Odpowiedzią na powyższe zapotrzebowania może być apalutamid, który jest lekiem należącym do grupy anty-androgenów niesteroidowych o mechanizmie działania doprowadzającym do selektywnego zahamowania pobudzania receptora androgenowego. W badaniu klinicznym *TITAN* dołączenie apalutamidu do terapii deprivacji androgenowej wiązało się z istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz



czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu do monoterapii ADT. Zastosowanie apalutamidu odpowiadało za znamienne opóźnienie progresji PSA oraz konieczności wdrożenia chemioterapii. Dodatkowo, leczenie tym lekiem cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, jest dobrze tolerowane i umożliwia utrzymanie jakości życia. Prowadzenie terapii apalutamidem umożliwia choremu samodzielne dawkowanie, nie wymaga częstego monitorowania parametrów krwi ani czasochłonnych wizyt w gabinetach lekarskich. Podawanie nie jest również uzależnione od posiłków (*Chi 2019, ChPL Erleada 2021*). Klinicyści wyrażają zgodną opinię, że skojarzenie apalutamidu z ADT jest skuteczne w leczeniu pacjentów z mHSPC oraz cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa niż chemioterapia. Ponadto, taki schemat leczenia umożliwia rzadsze monitorowanie przebiegu terapii w porównaniu do stosowania abirateronu i prednizonu (postępowanie nier refundowane w polskich warunkach w docelowej populacji chorych). Należy zwrócić uwagę, że skojarzenie apalutamidu z ADT jest postępowaniem względnie bezpiecznym. Pacjenci, którzy mieli możliwość porównania efektywności klinicznej apalutamidu + ADT zgłaszali, że to skojarzenie doprowadzało do lepszej kontroli objawów i skuteczności w zakresie progresji choroby w porównaniu do innych schematów leczenia. Zdaniem ekspertów CADTH korzyści wynikające z zastosowania apalutamidu + ADT przewyższają potencjalne ryzyko zdarzeń niepożądanych (*CADTH 2020*). Wobec powyższego, wydaje się, że apalutamid odpowiada na obecne potrzeby pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] U takich pacjentów nie ma jednoznacznych wskazań do zastosowania obciążającej chemioterapii i korzyścią kliniczną będzie maksymalne wydłużenie czasu do progresji choroby i wystąpienia konieczności leczenia cytotoksycznego. Wydłużenie tego okresu powinno także przełożyć się na wydłużenie przeżycia całkowitego. Populacja określana jako chorzy, u których zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie obejmuje także pacjentów nie mogących otrzymywać chemioterapii pomimo dużego obciążenia przerzutami ze względu na przeciwwskazania lub którzy musieli przerwać takie leczenie z powodu toksyczności – tu występują silne niezaspokojone potrzeby medyczne na które odpowiedzią jest apalutamid, jedyny lek zarejestrowany w tej populacji chorych.

## 2.4 Leczenie

Ogółem, wybór metody leczenia raka gruczołu krokowego w znacznej mierze zależy od jego zaawansowania oraz od oczekiwanej długości przeżycia. Raki ograniczone do gruczołu krokowego są leczone

metodami radykalnymi (chirurgicznymi lub radioterapią). Zasadniczą metodą postępowania w przypadku zaawansowanej choroby nowotworowej (brak możliwości leczenia radykalnego) jest zastosowanie hormonoterapii, która polega na eliminowaniu androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka. Kryterium niezbędnym do wdrożenia tego leczenia jest zachowanie hormonowrażliwości raka. W wyniku długotrwałego stosowania leczenia hormonalnego może dojść do uniezależnienia się nowotworu od androgenów i rozwoju oporności (tzw. oporność na kastrację) (Stelmach 2013).

Podłoże patofizjologiczne raka gruczołu krokowego stanowi działanie pochodnej testosteronu (DHT), która wiąże się ze swoistymi receptorami androgenowymi w komórkach gruczołu i doprowadza do wzrostu nowotworowego. Zniesienie lub ograniczenie dostępu androgenów do gruczołu krokowego prowadzi do zahamowania wzrostu raka. W celu uzyskania tego efektu stosuje się leczenie mające na celu **ograniczenie wytwarzania androgenów** lub **zahamowanie działania androgenów na receptory gruczołu krokowego** (Stelmach 2013). Te dwie metody mogą być stosowane równocześnie w celu osiągnięcia maksymalnej, całkowitej blokady androgenowej (CAB, z ang. *complete androgen blockade*) (EAU/ESUR/EANM 2021). W tabeli poniżej zestawiono rodzaje postępowania.

Tabela 30. Najważniejsze rodzaje leczenia raka gruczołu krokowego (Stelmach 2013, NCCN 2.2021).

Ograniczenie wytwarzania androgenów		Zahamowanie działania androgenów na receptory gruczołu krokowego	
Kastracja chirurgiczna – orchidektomia obustronna		antyandrogeny niesteroidowe	antyandrogeny steroidowe
<b>Kastracja farmakologiczna</b>			
agoniści/analogi LHRH	antagoniści LHRH	bikalutamid flutamid nilutamid enzalutamid apalutamid <sup>^</sup> darolutamid	octan cyproteronu octan abirateronu
goserelina leuprorelina triptorelina histrelina	degareliks relugoliks		
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i> );		
<sup>^</sup>	selektywny inhibitor wiążący się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR, hamujący przekazywanie sygnałów przez receptor androgenowy.		

Wobec powyższego, w celu obniżenia stężenia androgenów w surowicy stosuje się kastrację chirurgiczną lub farmakologiczną. Obustronna orchidektomia całkowita lub podtorebkowa jest prostym, stosunkowo tanim i wolnym od komplikacji zabiegiem prowadzącym do szybkiego obniżenia stężenia testosteronu w surowicy krwi. Należy jednak zaznaczyć, że efekt kastracji farmakologicznej jest odwracalny i nie zapewnia długotrwałego wyleczenia (EAU/ESUR/EANM 2021).

Aktualnie, najczęściej stosowanym leczeniem ADT (terapia deprivacji androgenowej, z ang. *androgen-deprivation therapy*) jest wdrożenie leczenia długotrwałego agonistami LHRH, które początkowo doprowadzają do zjawiska „flare”, czyli wzrostu stężenia testosteronu w surowicy krwi, co może odpowiadać za pojawienie się klinicznych objawów w postaci dolegliwości bólowych kości czy uszkodzenia nerek. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia tych objawów czasem dołącza się leczenie anty-androgenowe. Z kolei, w przypadku stosowania antagonistów LHRH nie dochodzi do wystąpienia zjawiska „flare” (EAU/ESUR/EANM 2021).

Wśród preparatów stanowiących leki anty-androgenowe mające na celu zahamowanie działania androgenowego na receptor gruczołu krokowego wyróżnia się dwie główne grupy różniące się strukturą chemiczną – steroidowe i niesteroidowe. Octan cyproteronu należy do steroidowych leków anty-androgenowych będących pochodnymi hydroksyprogesteronu. Posiada właściwości progestagenne prowadzące do centralnego zahamowania ze względu na możliwość przekroczenia bariery krew-mózg. Z kolei, niesteroidowe leki anty-androgenowe stanowią preparaty, które w monoterapii nie doprowadzają do supresji sekrecji testosteronu, wobec powyższego u chorych leczonych tą terapią libido, stan psychiczny i gęstość kości są często prawidłowo zachowane. Wśród leków należących do tej grupy preparatów wyróżnia się nilutamid, flutamid i bikalutamid (EAU/ESUR/EANM 2021).

W leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wyróżnia się także możliwość zastosowania stosunkowo nowych terapii lekami zaliczanymi do grupy preparatów hamujących działanie androgenów na receptor gruczołu krokowego: enzalutamidem, octanem abirateronu, apalutamidem i darolutamid. Octan abirateronu to inhibitor cytochromu CYP17 doprowadzający do znacznego zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia testosteronu poprzez zahamowanie jego syntezy w jądrach, nadnerczach i komórkach raka. W trakcie terapii tym preparatem konieczne jest równoczesne stosowanie GKS w ramach profilaktyki hiperaldosteronizmu indukowanego leczeniem. Enzalutamid to lek anty-androgenowy wykazujący duże powinowactwo do receptora androgenowego, który cechuje się zdolnością do supresji wszystkich możliwych aktywności agonistycznych. Podobnym działaniem charakteryzuje się apalutamid, jednak odróżnia go słabsza zdolność przekraczania bariery krew-mózg w porównaniu do enzalutamidu (EAU/ESUR/EANM 2021). Apalutamid należy do grupy selektywnych inhibitorów receptora androgenowego, którego mechanizm działania opiera się zahamowaniu pobudzenia receptora androgenowego (ChPL Erleada 2021).

Celem ADT jest doprowadzenie do kastracyjnego poziomu androgenów. Za kastracyjny poziom testosteronu w badaniach klinicznych uważa się stężenie < 50 ng/dl (1,7 nmol/l). Należy jednak zwrócić

uwagę, że obecne metody chirurgiczne pozwalają na osiągnięcie stężenia testosteronu po kastracji na poziomie 15 ng/dl, dlatego według niektórych autorów uważa się, że założenie poziomu < 20 ng/dl (1 nmol/l) jako kastracyjnego stężenia testosteronu jest właściwsze i zazwyczaj jest osiągane około 2-4 tygodniach leczenia agonistami LHRH (*EAU/ESUR/EANM 2021*).

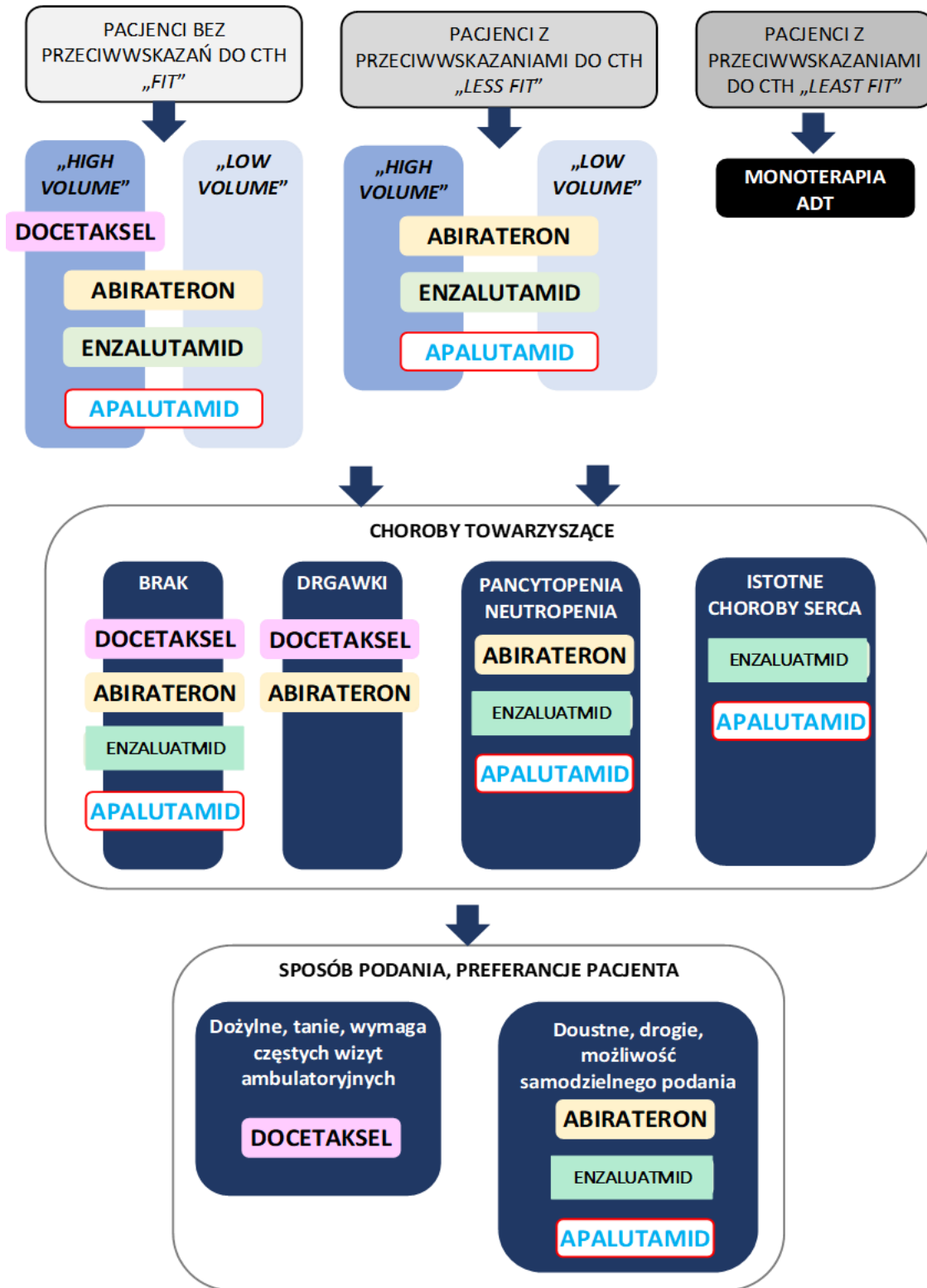
Wdrożenie leczenia zmniejszającego stężenie androgenów (ADT) stanowi standard postępowania od wielu dekad. Nie wyróżniono jednego rodzaju ADT jako terapii z wyboru, które powinno być włączane jako pierwsza linia leczenia. Dobór odpowiedniej terapii powinien uwzględniać indywidualne cechy pacjenta (*EAU/ESUR/EANM 2021*). Należy pamiętać, że długotrwałe stosowanie hormonoterapii nie eliminuje całkowicie nowotworu i najczęściej po około 24 miesiącach dochodzi do nawrotu choroby z niezależeniem się od androgenów (*Stelmach 2013*).

W leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego według niektórych ekspertów korzystne jest stosowanie chemioterapii docetakselem. W celu wdrożenia takiego leczenia pacjent nie może mieć przeciwwskazań do jego zastosowania. Wśród parametrów, które stanowią przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia docetakselem wyróżnia się:

- ciężkie uszkodzenie wątroby (np. ALT/AST > 5 x GGN i/lub bilirubina > 3 x GGN)
- neuropatia  $\geq 2$  stopnia
- liczba płytek krwi <  $50 \times 10^9/l$  i/lub liczba neutrofilów <  $1,0 \times 10^9/l$
- zespół kruchości (z ang. *frailty*) w ocenie geriatrycznej lub innej dotyczącej ogólnego stanu zdrowia
- stan sprawności  $\geq 2$  z powodów innych niż nowotwór
- umiarkowane uszkodzenie wątroby (np. ALT/AST > 3-5 x GGN i/lub bilirubina > 1,5-3 x GGN) + inne czynniki (*APCCC 2017*).

Na wykresie poniżej podsumowano możliwości terapeutyczne u pacjentów z mHSPC z uwzględnieniem czynników przydatnych w podejmowaniu decyzji leczniczych.

Wykres 1. Podsumowanie możliwości terapeutycznych u pacjentów z mCSPC (Tsao 2020).



CTH, chemioterapia; ADT, terapia deprywacji androgenowej (z ang. *Androgen Deprivation Therapy*).

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

W wyniku przeglądu aktualnych wytycznych praktyki klinicznej polskich, zagranicznych i międzynarodowych towarzystw naukowych zidentyfikowano publikacje poniższych grup ekspertów:

**Krajowe wytyczne praktyki klinicznej:**

- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)*
- *Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)*

**Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej:**

- *European Association of Urology (EAU)/European Society of Urogenital Radiology (ESUR)/European Association of Nuclear Medicine (EANM)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*
- *American Urological Association/American Society for Radiation/Society for Urologic Oncology (AUA/ASTRO/SUO)*
- *Canadian Urological Association – Canadian Uro Oncology Group (CUA-CUOG)*
- *Committee for Cancer of the French Association of Urology (CCAFU)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *International Society of Geriatric Oncology (SIOG)*
- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*
- *Japanese Urological Association (JUA)*

Data ostatniego wyszukiwania: 08.04.2021 r.

## 2.4.1 Wytyczne kliniczne krajowe

### 2.4.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)

Odnaleziono polskie wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2013 roku przez ***Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej***, w których uwzględniono rekomendacje dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego. W przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem gruczoły krokowego autorzy wyróżniają trzy możliwości postępowania:

- ścisłą obserwację – nie jest to postępowanie standardowe;

- radioterapię – do rozważenia w skojarzeniu z terapią hormonalną w celu łagodzenia objawów miejscowych spowodowanych guzem;
- hormonoterapię – **leczenie standardowe**, celem hormonoterapii jest zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy (ADT) i/lub zablokowanie receptorów androgenowych (*Stelmach 2013*).

Wśród możliwości hormonoterapii wyróżnia się postępowanie mające na celu zmniejszenie wytwarzania testosteronu: kastracja chirurgiczna i farmakologiczna. W ramach wytrzebienia farmakologicznego zastosowanie znajdują **agoniści** (goserelina, leuprorelina, triptorelina) i **antagoniści LHRH** (degarelik). Hormonoterapia prowadząca do zahamowania oddziaływania androgenów krążących we krwi polega na zastosowaniu **antyandrogenów niesteroidowych** (bikalutamid, flutamid, nilutamid) lub **steroidowych** (octan cyproteronu) (*Stelmach 2013*).

Chemioterapię stosuje się wyłącznie w przypadku pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (*Stelmach 2013*).

W wytycznych PTOK autorzy nie wyróżniali podziału uwzględniającego obciążenie chorobą przerzutową (*volume disease*).

#### 2.4.1.2 Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w leczeniu raka gruczołu krokowego na portalu **Polskiego Towarzystwa Urologicznego** odnoszą się do rekomendacji opracowanych przez europejskie towarzystwo **European Association of Urology** z 2011 r. (*PTU 2011*).

Odnaleziono zalecenia PTU dotyczące terapii przerzutowego raka gruczołu krokowego. W tabeli poniżej zestawiono odnalezione rekomendacje wraz z poziomem dowodów naukowych.

Tabela 31. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Urologicznego (*PTU 2011*).

Rekomendacja	LoE <sup>^</sup>
Leczenie odroczone u pacjentów z chorobą przerzutową (M1) zalecane jest bardzo rzadko, u pacjentów bez żadnych objawów i z możliwością regularnej kontroli i obserwacji	4
Leczenie hormonalne u objawowych pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego uważa się za standard leczenia	1
Leczenie hormonalne u bezobjawowych pacjentów M1 uwzględnia jak najszybszą kastrację, mającą na celu opóźnienie progresji do stadium objawowego i zapobiegnięcie poważnym powikłaniom związanym z progresją.	1b
Terapia pacjentów bezobjawowych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego może uwzględniać obserwację kliniczną	3
<b>Anty-androgeny</b> mogą być podawane w skojarzeniu z <b>agonista LHRH</b> , aby zmniejszyć ryzyko zjawiska „flare”	1b

Erleada® (apalutamid) | w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Rekomendacja		LoE <sup>^</sup>
Wszystkie formy kastracji w monoterapii zaawansowanego raka gruczołu krokowego są jednakowo skuteczne		1b
Dodanie <b>niesteroidowych anty-androgenów</b> do kastracji (CAB) skutkuje niewielką przewagą w przeżyciu całkowitym w stosunku do kastracji w monoterapii, ale wiąże się ze zwiększoną liczbą działań niepożądanych, zmniejszeniem jakości życia i wysokimi kosztami		1a
CAB	całkowita blokada androgenowa (z ang. <i>complete androgen blockade</i> );	
LoE	poziom dowodów naukowych (z ang. <i>level of evidence</i> );	
<sup>^</sup>	szczegółowy opis klasyfikacji siły zaleceń został zawarty w rozdziale 10.2.	

### 2.4.1.3 Leczenie finansowane w warunkach polskich

Z analizy statusu refundacyjnego technologii stosowanych w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wynika, że obecnie w Polsce **refundacją objęte są terapie agonistami LHRH (goserelina, leuprorelina i triptorelina), antagonistami LHRH (degarelik), terapie anty-androgenowe (bikalutamid, flutamid i octan cyproteronu) oraz chemioterapia docetakselem.**

W tabeli poniżej zestawiono wskazania rejestracyjne i refundacyjne leków stosowanych lub zalecanych do stosowania (zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej) w leczeniu raka gruczołu krokowego z wyszczególnieniem terapii finansowanych w leczeniu pacjentów z przerzutowym hormonowrażliwym rakiem (mHSPC).

Tabela 32. Leki stosowane w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Lek	Zarejestrowane wskazanie (rak gruczołu krokowego)	Refundowane wskazanie <sup>#</sup>	mHSPC	
<b>Agoniści LHRH</b>				
<b>GOSERELINA<sup>1</sup></b> [Reseligo, Xanderla, Xanderla LA, Zoladex, Zoladex LA]	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie <b>mPC</b> w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do kastracji chirurgicznej pod względem wydłużenia czasu przeżycia</li> <li>leczenie miejscowo zaawansowanego PC jako alternatywa dla kastracji chirurgicznej, w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do leczenia anty-androgenowego pod względem wydłużenia czasu przeżycia</li> </ul>	Nowotwory złośliwe – rak prostaty	<b>TAK</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>jako leczenie uzupełniające RTH u pacjentów z PC – miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym, u których gosereliną wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby i całkowitego czasu przeżycia</li> <li>jako leczenie neoadjuwantowe przed RTH u pacjentów z PC – miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym, u których goserelina wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby</li> <li>jako leczenie uzupełniające prostatektomię radykalną u pacjentów z miejscowo zaawansowanym PC o dużym ryzyku progresji, u których gosereliną wykazuje poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby</li> </ul>			
	<b>ELIGARD</b>			<b>LEUPROSTIN</b>
	<b>LEUPRORELINA<sup>2</sup></b> [Eligard, Leuprostin]			<ul style="list-style-type: none"> <li><b>zaawansowany CSPC</b></li> <li><b>zaawansowany CSPC, leczenie paliatywne</b></li> </ul>

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



Lek	Zarejestrowane wskazanie (rak gruczołu krokowego)	Refundowane wskazanie#	mHSPC	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CSPC wysokiego ryzyka ograniczony do gruczołu krokowego w skojarzeniu z RTH</li> <li>▪ miejscowo zaawansowany CSPC</li> <li>▪ CSPC umiarkowanego i dużego ryzyka ograniczony do gruczołu krokowego, w połączeniu z RTH</li> <li>▪ miejscowo zaawansowany CSPC w skojarzeniu z RTH lub po RTH</li> </ul>			
<b>TRIPTORELINA<sup>3</sup></b> [Diphereline SR]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie PC, kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężeń charakterystycznych dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego)</li> </ul>		<b>TAK</b>	
<b>Antagoniści LHRH</b>				
<b>DEGARELIKS<sup>4</sup></b> [Firmagon]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>leczenie dorosłych pacjentów płci męskiej z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego</b></li> </ul>	Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego	<b>TAK</b>	
<b>Leki anty-androgenowe</b>				
<b>BIKALUTAMID<sup>5</sup></b> [Bicalutamide Accord, Bicalutamide Polpharma, Binabic]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie zaawansowanego PC w połączeniu z terapią analogiem LHRH lub kastracją chirurgiczną</li> </ul>	Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego	<b>TAK</b>	
	<b>APO-FLUTAM</b>	<b>FLUTAMID EGIS</b>		
<b>FLUTAMID<sup>6</sup></b> [Apo-Flutam, Flutamid Egis]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie PC (stadium D<sub>2</sub>) z przerzutami, w skojarzeniu z agonistami LHRH</li> <li>▪ leczenie uzupełniające po amputacji jąder, aby uzyskać CAB</li> <li>▪ przed rozpoczęciem oraz w trakcie RTH u pacjentów z masywnym, miejscowo zaawansowanym PC (stadium B<sub>2</sub> i C) w skojarzeniu z LHRH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zaawansowany PC, gdy wskazane jest zahamowanie działania testosteronu</li> <li>▪ w skojarzeniu z LHRH w leczeniu ograniczonego PC (stadium B2 lub T2b)</li> <li>▪ w leczeniu zaawansowanego PC guza naciekającego poza torebkę gruczołu (stadium C albo T3-T4) bez przerzutów lub z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych</li> <li>▪ lek wspomagający u pacjentów wcześniej poddanych leczeniu agonistą LHRH, u chorych po orchidektomii oraz u pacjentów, którzy słabo reagowali lub źle tolerowali inne rodzaje leczenia hormonalnego</li> </ul>	Nowotwory złośliwe	<b>TAK</b>
<b>OCTAN</b> <b>CYPROTERONU<sup>7</sup></b> [Androcur]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie anty-androgenowe w przypadkach nieoperacyjnego PC</li> </ul>	Wszystkie zarejestrowane wskazania	<b>TAK</b>	
<b>Chemioterapia</b>				
<b>DOCETAKSEL<sup>8</sup></b> [Docetaxel-Ebewe, Docetaxel Accord]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu mCRPC</li> <li>▪ <b>w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT) z prednizonem lub prednizolonem lub bez niego jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony z przerzutami</b></li> </ul>	Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego <sup>^</sup>	<b>TAK</b>	
<b>KABAZYTAKSEL<sup>9</sup></b> [Jevtana]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych z mCRPC leczonych wcześniej docetakselem</li> </ul>	<b>BRAK</b>	<b>NIE</b>	
<b>Nowe leki anty-androgenowe</b>				

Erleada® (apalutamid) | w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Lek	Zarejestrowane wskazanie (rak gruczołu krokowego)	Refundowane wskazanie <sup>#</sup>	mHSPC
<b>DORALUTAMID</b> <sup>10</sup> [Nubeqa]	Produkt leczniczy NUBEQA jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, z ang. <i>non-metastatic castration resistant prostate cancer</i> ) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów	<b>NIE</b>	<b>NIE</b>
<b>ENZALUTAMID</b> <sup>11</sup> [Xtandi]	<ul style="list-style-type: none"> <li>CRPC wysokiego ryzyka bez przerzutów u dorosłych mężczyzn</li> <li>mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia ADT, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana</li> <li>mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby</li> </ul>		<b>NIE</b>
<b>OCTAN ABIRATERONU</b> <sup>12</sup> [Zytiga]	<p>Octan abirateronu wskazany do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nowo rozpoznanego mHSPC wysokiego ryzyka u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z ADT</li> <li>mCRPC u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie</li> <li>mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel</li> </ul>	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego*	<b>NIE</b>
<b>Preparaty radiofarmaceutyczne</b>			
<b>DICHLOREK RADU</b> <sup>13</sup> [Xofigo]	<p>Dichlorek radu wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z LHRH do leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorosłych pacjentów z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu <math>\geq 2</math> linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC</li> </ul>		<b>NIE</b>

**PC**, rak gruczołu krokowego (z ang. *prostate cancer*); **mPC**, przerzutowy rak gruczołu krokowego (z ang. *metastatic prostate cancer*); **RTH**, radioterapia (z ang. *radiotherapy*); **CSPC (HSPC)**, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. *castration/hormone sensitive prostate cancer*); **mCSPC/mHSPC**, przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. *metastatic castration/hormone sensitive prostate cancer*); **CRPC**, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. *castration-resistant prostate cancer*); **mCRPC**, przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); **LHRH**, hormon uwalniający hormon luteinizujący (z ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone*); **CAB**, całkowita blokada androgenowa (z ang. *complete androgen blockade*); **ADT**, terapia deprywacji androgenowej (z ang. *androgen-deprivation therapy*);

<sup>#</sup> zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2021 r.;

<sup>^</sup> lek refundowany w ramach katalogu chemioterapii; wśród innych technologii wyróżnia się: karboplatyna, cisplatyna, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, winkrystyna, winorelbina;

\* lek refundowany w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”;

<sup>1</sup> na podstawie: ChPL Reseligo 2020, ChPL Zoladex 2009, ChPL Zoladex LA 2008;

<sup>2</sup> na podstawie: ChPL Eligard 2020, ChPL Leuprostin 2020;

<sup>3</sup> na podstawie: ChPL Diphereline SR 2015;

<sup>4</sup> na podstawie: ChPL Firmagon 2020;

<sup>5</sup> na podstawie: ChPL Bicalutamide Accord 2019, ChPL Bicalutamide Polpharma 2016, ChPL Binabic 2014;

<sup>6</sup> na podstawie: ChPL Apo-Flutam 2020, ChPL Flutamid egis 2021;

<sup>7</sup> na podstawie: ChPL Androcur 2020;

<sup>8</sup> na podstawie: ChPL Docetaxel-Accord 2020;

<sup>9</sup> na podstawie: ChPL Jevtana 2020;

<sup>10</sup> na podstawie: ChPL Nubeqa 2020;

<sup>11</sup> na podstawie: ChPL Xtandi 2021;

<sup>12</sup> na podstawie: ChPL Zytiga 2020;

<sup>13</sup> na podstawie: ChPL Xofigo 2020.

Elelea® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w Polsce istnieje jeden program lekowy dotyczący leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i uwzględnia on jedynie populację chorych z postacią oporną na kastrację. W ramach niniejszego programu lekowego finansowaniem objęte są technologie: enzalutamid, octan abirateronu i dichlorek radu (MZ 18/02/2021). W tabeli poniżej podsumowano główne założenia obowiązującego programu.

Tabela 33. Główne założenia programu lekowego B.56 "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)" (MZ 18/02/2021).

B.56. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)	
Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego <u>przed stosowaniem chemioterapii</u>	
OCTAN ABIRATERONU	<p><u>Kryteria kwalifikacyjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza z przerzutami</li> <li>▪ zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie</li> <li>▪ stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego <math>\leq 50</math> ng/dl (1,7 nmol/l) u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów przedstawionych poniżej</li> <li>▪ kryteria progresji choroby określone na podstawie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA <math>&gt; 2</math> ng/ml <u>lub</u></li> <li>○ wystąpienie objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych</li> </ul> </li> </ul>
	ENZALUTAMID
Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	
OCTAN ABIRATERONU	<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy histologiczne bada nie było standardem postępowania diagnostycznego)</li> <li>▪ stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego <math>\leq 50</math> ng/dl (1,7 nmol/l)</li> <li>▪ z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA <math>&gt; 2</math> ng/ml <u>lub</u></li> <li>○ wystąpienie objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych</li> </ul> </li> </ul>
	ENZALUTAMID
DICHLOREK RADU	<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie rozpoznania raka gruczołu krokowego</li> <li>▪ kastracyjne stężenie testosteronu (<math>&lt; 50</math> ng/dl) w wyniku prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego (farmakologiczne leczenie kastracyjne powinno być kontynuowane) lub po wykonanej kastracji chirurgicznej</li> <li>▪ progresja po wcześniejszym zastosowaniu <math>\geq 2</math> linii leczenia systemowego (innych niż analogi LHRH) z powodu mCRPC, w tym leczenie docetakselem ukończone <math>\geq 4</math> tygodnie przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223. Jeśli pacjent przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223 przyjmował octan abirateronu z prednizonem/prednizolonem, należy zapewnić minimum 5 dniowy odstęp między podaniem</li> </ul>

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

- ostatniej dawki octanu abirateronu z prednizonem/prednizolonem, a pierwszej dawki dichlorku radu-223. Dopuszcza się zastosowanie dichlorku radu-223 bez zastosowania wcześniejszych dwóch linii leczenia systemowego pod warunkiem braku możliwości zastosowania innej metody leczenia systemowego, co oznacza obecność przeciwwskazań medycznych
- progresja nowotworu definiowana jest jako:
    - trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA > 2 ng/ml lub
    - wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych
  - potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności  $\geq 6$  przerzutów do kości
  - bóle kostne wymagające:
    - stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego lub
    - paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223
  - brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze  $\leq 3$  cm w osi krótkiej
  - stan sprawności ogólnej 0-2 punktów wg ECOG
  - $\geq 18$  rż.
  - prawidłowe wyniki badania morfologii krwi z rozmazem
  - bilirubina  $\leq 1,5$  GGN, AspAT i AlAT  $\leq 2,5$  GGN, kreatynina  $\leq 1,5$  GGN
  - oczekiwany czas przeżycia > 6 miesięcy

PSA	swoisty antygen gruczołu krokowego (z ang. <i>prostate-specific antigen</i> );
mCRPC	przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> );
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ;
WHO	z ang. <i>World Health Organization</i> ;
GGN	górną granicę normy.

W tabeli poniżej zawarto informacje odnalezione na portalu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczące oceny leków i nowych potencjalnych wskazań pod kątem zasadności uzyskania finansowania ze środków publicznych.

Tabela 34. Leki oceniane przez AOTMiT w nowych wskazaniach.

Lek	Rok	Oceniane wskazanie	Opinia
<b>OLAPARIB</b> [Lynparza] (AOTMiT 8/2021)	2021	CRPC w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	<u>Opinia Rady Przejrzystości: zasadne</u> <u>Opinia Prezesa AOTMiT: pozytywna</u>
<b>ENZALUTAMID</b> [Xtandi] (AOTMiT 260/2020)	2020	Leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”	<u>Opinia Rady Przejrzystości: zasadne pod warunkiem</u> (utajniono) <u>Opinia Prezesa AOTMiT: pozytywna pod warunkiem</u> pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w celu zagwarantowania opłacalności terapii, zaproponowana dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka określającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego oraz połączenia wnioskowanego programu lekowego z istniejącym programem lekowym
<b>DAROLUTAMID</b> [Nubequa] (AOTMiT 259/2020)	2020	Leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”	<u>Opinia Rady Przejrzystości: zasadne pod warunkiem</u> objęcia darolutamidu refundacją jest zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka,

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Lek	Rok	Oceniane wskazanie	Opinia
			powodującego kilkudziesięciu procentową obniżkę ceny leku <u>Opinia Prezesa AOTMiT: pozytywna pod warunkiem</u> pogłębienie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz zaproponowanie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka określającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego oraz połączenia wnioskowanego programu lekowego z istniejącym programem lekowym.
<b>OCTAN ABIRATERONU</b> [Zytiga] (AOTMiT 251/2020)	2020	Rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61)- rozszew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	<u>Opinia Rady Przejrzystości: niezasadne</u> <u>Opinia Prezesa AOTMiT: negatywna</u>
<b>DENOSUMAB</b> [Xgeva] (AOTMiT 226/2020)	2020	Rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozszew do układu kostnego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	<u>Opinia Rady Przejrzystości: zasadne</u> <u>Opinia Prezesa AOTMiT: pozytywna</u>
<b>ENZALUTAMID</b> [Xtandi] (AOTMiT 132/2020)	2020	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	<u>Opinia Rady Przejrzystości: zasadne</u> <u>Opinia Prezesa AOTMiT: pozytywna</u>
<b>APALUTAMID</b> [Erleada] (AOTMiT 297/2019)	2020	Leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”	<u>Opinia Rady Przejrzystości: zasadne pod warunkiem</u> obniżenia ceny poniżej ceny enzalutamidu oraz oferowania ich w ramach jednego programu lekowego <u>Opinia Prezesa AOTMiT: pozytywna pod warunkiem</u> połączenia go z funkcjonującym już programem lekowym dla enzalutamidu
<b>ENZALUTAMID</b> [Xtandi] (AOTMiT 117/2019)	2019	CRPC po leczeniu abirateronem u pacjentów, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	<u>Opinia Rady Przejrzystości: zasadne</u> <u>Opinia Prezesa AOTMiT: pozytywna</u>
<b>KABAZYTAKSEL</b> [Jevtana] (AOTMiT 49/2019 AOTMiT 210/2018)	2019	CRPC z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej po wcześniejszym leczeniu docetakselem i enzalutamid/octanem abirateronu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	<u>Opinia Rady Przejrzystości: zasadne</u> <u>Opinia Prezesa AOTMiT: pozytywna</u>
	2018	Leczenie w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”	<u>Opinia Rady Przejrzystości: zasadne pod warunkiem</u> włączenia go do istniejącego programu lekowego <u>Opinia Prezesa AOTMiT: pozytywna pod warunkiem</u> pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zwrócić uwagę, że wnioski z 2020 i 2019 r. dla produktów leczniczych Xtandi, Jevtana, Zytiga, Lynparza dotyczą ratunkowych dostępu do technologii lekowych (RDTL), czyli procedur, które umożliwiają pacjentom dostęp do leków nieobjętych refundacją w danym wskazaniu, które są niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia chorego, a ich zastosowanie jest uzasadnione i poparte aktualną wiedzą medyczną. Minister Zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów takiego leczenia u chorego, u

Erleada® (apalutamid) | w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

którego zostały wyczerpane wszystkie możliwe dostępne technologie finansowane przez NFZ po uzyskaniu pozytywnej oceny ekspertów AOTMiT. W ramach RDTL indywidualna refundacja przyznawana jest na okres 3 miesięcy (*Ustawa 2019*). W przypadku wniosku dotyczącego oceny kabazytakselu w leczeniu w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” postępowanie było dwukrotnie zawieszane. Ostatecznie analizę wznowiono w maju 2019 r. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT wydali z zastrzeżeniami pozytywną opinię w sprawie słuszności objęcia refundacją danej technologii lekowej we wnioskowanym wskazaniu.

Podsumowując, aktualnie w Polsce finansowaniem ze środków publicznych objęte są terapie deprivacji androgenowej, w tym agonistami i antagonistami LHRH, anty-androgenami (bikalutamid, flutamid, octan cyproteronu) i chemioterapią (docetaksel). Nowe leki anty-androgenowe jak enzalutamid i octan abirateronu są refundowane w ramach programu lekowego dla pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. Podobnie radiofarmaceutyk – dichlorek radu – również jest uwzględnionym w tym programie. W momencie tworzenia niniejszego raportu apalutamid nie jest refundowany w warunkach polskich ze środków publicznych, ale w 2020 r. uzyskał pozytywne rekomendacje ekspertów AOTMiT we wskazaniu do leczenia CRPC i jest wysoce prawdopodobne, że w niedługim czasie będzie refundowany. Aktualnie nie istnieje żaden program lekowy dedykowany dla pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego, a na portalu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji obecnie nie jest poddawany ocenie żaden z nowszych leków w tym wskazaniu.

## 2.4.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

### 2.4.2.1 European Association of Urology (EAU)/European Society of Urogenital Radiology (ESUR)/European Association of Nuclear Medicine (EANM)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez europejskie towarzystwa *European Association of Urology (EAU)/European Society of Urogenital Radiology (ESUR)/European Association of Nuclear Medicine (EANM)* zaktualizowane w 2021 roku dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego. W wytycznych wyróżniono zalecenia postępowania w przypadku chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Ekspertki zalecają poniższe postępowania:

- ADT, lub
- ADT + leczenie anty-androgenowe;
- ADT + docetaksel – u chorych, u których powyższe leczenie nie może być zastosowane, lub

- ADT + octan abirateronu + prednizon, lub
- ADT + apalutamid, lub
- ADT + enzalutamid, lub
- kastracja + radioterapia (rekomenacja silna, szczegóły klasyfikacji siły rekomendacji przedstawione w rozdziale 10.2) (EAU/ESUR/EANM 2021).

W tabeli poniżej podsumowano odnalezione wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego wraz z zaznaczeniem siły rekomendacji.

Tabela 35. Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego wraz z siłą rekomendacji (EAU/ESUR/EANM 2021).

Rekomendacja	Siła rekomendacji
Należy wdrożyć jak najszybciej terapię systemową ADT objawowym pacjentom z mPC w celu uzyskania ustąpienia dolegliwości oraz zmniejszenia ryzyka potencjalnie poważnych konsekwencji zaawansowanej choroby (dekompresji rdzenia kręgowego, złamań patologicznych, niedrożności układu moczowego)	SILNA
Rekomenduje się leczenie <b>LHRH antagonistami</b> szczególnie wśród chorych z kompresją rdzenia kręgowego lub niedrożnością układu moczowego	SŁABA
Rekomenduje się <b>leczenie chirurgiczne</b> i/lub <b>miejscową radioterapię</b> każdemu pacjentowi z chorobą przerzutową i potwierdzonymi powikłaniami choroby w postaci kompresji rdzenia kręgowego lub patologicznymi złamaniami	SILNA
Rekomenduje się niezwłoczne wdrożenie leczenia systemowego u pacjentów bezobjawowych z chorobą przerzutową	SŁABA
Rozważyć opóźnienie wdrożenia ADT u dobrze poinformowanych pacjentów bezobjawowych z przerzutową chorobą w celu zmniejszenia ryzyka występowania objawów niepożądanych związanych z leczeniem, pod warunkiem regularnego monitorowania choroby	SŁABA
Rekomenduje się krótkotrwałą terapię <b>anty-androgenową</b> lekami starszej generacji, pacjentom z przerzutami raka, leczonym LHRH agonistami, w celu uniknięcia zjawiska „flare”	SŁABA
W leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego nie stosować <b>monoterapii lekami anty-androgenowym</b>	SILNA
Rozważyć stosowanie skojarzenia ADT z leczeniem systemowym u wszystkich chorych na mPC	SILNA
Nie należy stosować monoterapii ADT u nowozdiagnozowanych chorych mPC, którzy nie mają przeciwwskazań do leczenia skojarzonego, z oczekiwanym długim czasem życia, którzy akceptują możliwe wystąpienie objawów niepożądanych	SILNA
Rekomenduje się ADT z chemioterapią ( <b>docetaksel</b> ) wszystkim pacjentom mPC nowo zdiagnozowanym, którzy nie mają przeciwwskazań	SILNA
Rekomenduje się ADT w skojarzeniu z <b>octanem abirateronu</b> i <b>prednizonem</b> lub <b>apalutamidem</b> lub <b>enzalutamidem</b> wszystkim pacjentom mPC nowo zdiagnozowanym, którzy nie mają przeciwwskazań	SILNA
Rekomenduje się ADT w skojarzeniu z <b>radioterapią</b> (w dawkach jak w badaniu STAMPEDE) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym mPC z postacią <i>low volume</i> ocenioną wg kryteriów CHARTED (szczegóły w rozdziale 2.1)	SILNA
Nie należy stosować ADT w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (radioterapia lub chirurgia) w przypadku pacjentów z postacią przerzutową <i>high volume</i> poza badaniami klinicznymi <sup>^</sup>	SILNA
Nie należy stosować ADT w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym w przypadku pacjentów mPC poza badaniami klinicznymi	SILNA

mPC, przerzutowy rak gruczołu krokowego (z ang. *metastatic prostate cancer*);

<sup>^</sup> z wyjątkiem kontroli objawów;

Szczegóły dotyczące klasyfikacji siły rekomendacji zostały przedstawione w rozdziale 10.2.2.

Wobec powyższego, oceniana interwencja jest rekomendowana w skojarzeniu z ADT w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego wśród chorych nowo zdiagnozowanych (EAU/ESUR/EANM 2021).

### 2.4.2.2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez amerykańskie towarzystwo **National Comprehensive Cancer Network** opublikowane w lutym 2021 r., dotyczące postępowania z chorymi z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego. W wytycznych podgrupę chorych z rakiem gruczołu krokowego nieleczonych ADT opisywano terminem *castration-naive* (CNPC). Wśród tej podgrupy uwzględniano chorych nieleczonych ADT podczas progresji choroby oraz otrzymujących neoadjuwantowo, adjuwantowo lub równocześnie ADT podczas radioterapii w celu zapewnienia prawidłowej regeneracji czynności jąder. W leczeniu mCNPC rekomenduje się stosowanie monoterapii lub leczenia skojarzonego ADT z apalutamidem, abirateronem, docetakselem lub enzalutamidem (kategoria 1). W terapii pacjentów z przerzutową chorobą *low-volume* rekomenduje się naświetlanie EBRT guza pierwotnego. Autorzy podkreślają również możliwość zastosowania przerywanej monoterapii ADT celem zmniejszenia toksyczności leczenia oraz monoterapii ADT lub postępowania wyczekującego w przypadku pacjentów bezobjawowych z oczekiwaną długością przeżycia nie przekraczającą 5 lat (NCCN 2.2021).

Tabela 36. Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z mCNPC (NCCN 2.2021).

mCNPC (z ang. <i>metastatic castration-naive disease</i> )		
<u>MONOTERAPIA</u> ADT	<u>LECZENIE SKOJARZONE</u> ADT	<u>LECZENIE PRZERYWANE</u> ADT
	+	
postępowanie zaleca dla pacjentów bezobjawowych z przerzutami i oczekiwaną długością przeżycia ≤ 5 lat	<b>APALUTAMID</b> [1] <b>ABIRATERON</b> <sup>#</sup> [1] <b>DOCETAKSEL</b> 75mg/m <sup>2</sup> przez 6 cykli <sup>^</sup> [1] <b>ENZALUTAMID</b> [1] <b>ABIRATERON (<i>fine particle</i>)</b> [2B] <b>EBRT</b> [2A] <b>ADT</b> [2A]	postępowanie zalecane do rozważenia w celu zmniejszenia toksyczności terapii
<sup>^</sup>	korzyści ze stosowania docetakselu u pacjentów z postacią <i>low-volume</i> są mniej jasne niż w przypadku postaci <i>high-volume</i> ;	
<sup>#</sup>	abirateron powinien być stosowany równocześnie ze sterydem: prednizolon 5 mg/d doustnie [2A] lub metyloprednizolon 4 mg dwa razy dziennie doustnie [2B];	
EBRT	radioterapia wiązką zewnętrzną (z ang. <i>External Beam Radiation Therapy</i> );	
[ ]	w nawiasach kwadratowych podano kategorie rekomendacji. Szczegóły dotyczące klasyfikacji siły rekomendacji zostały opisane w rozdziale 10.2.1.	

Elreada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



Zdaniem autorów wytycznych terapia deprivacji androgenowej (ADT) stanowi standard postępowania wśród pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Wyróżnia się dwa schematy stosowania ADT – ciągły i przerywany. W badaniach klinicznych nie wykazano jednoznacznej wyższości jednego ze schematów jednak zwraca się uwagę na lepszą jakość życia w zakresie funkcjonowania seksualnego i psychicznego wśród chorych leczonych w modelu przerywanym w porównaniu do ciągłego. Należy jednak pamiętać, że przy przerywanym ADT konieczne jest ścisłe monitorowanie poziomu PSA i testosteronu oraz częste wykonywanie badań obrazowych, szczególnie w okresie bez leczenia, w celu przejścia na terapię ciągłą w razie stwierdzenia oznak progresji choroby. Wśród terapii ADT wyróżnia się możliwość przeprowadzenia kastracji chirurgicznej (orchidektomia) lub kastracji farmakologicznej. W grupie leków stosowanych w terapii deprivacji androgenowej możliwe jest zastosowanie LHRH agonistów, wśród których wyróżnia się goserelinę, histrelinę, leuprorelinę i triptorelinę. Celem uniknięcia zaostrzeń objawów w trakcie terapii LHRH agonistami zaleca się dołączenie leków anty-androgenowych I generacji – nilutamid, flutamid lub bikalutamid. Do ADT zaliczają się także LHRH antagoniści, których przedstawicielami są degareliks i relugoliks (NCCN 2.2021).

Zdaniem ekspertów NCCN kastracja chirurgiczna i farmakologiczna cechują się taką samą skutecznością. Zastosowanie tzw. całkowitej blokady androgenowej (CAB, z ang. *combined androgen blockade*) opierającej się na skojarzeniu kastracji farmakologicznej lub chirurgicznej z lekami anty-androgenowymi jest nieznacznie korzystniejsze od samej kastracji w przypadku chorych z przerzutami odległymi. Monoterapia anty-androgenami wydaje się mniej skuteczna od kastracji. Zaleca się dołączenie leków anty-androgenowych do terapii agonistami LHRH chorym z grupy ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów przy początkowym stosowaniu LHRH agonistów w monoterapii. Według autorów wytycznych brak klinicznych danych wskazujących na korzyści ze stosowania finasterydu lub dutasterydu w ramach CAB. Pacjenci, u których nie osiągnięto adekwatnej supresji osoczowego stężenia testosteronu (< 50 ng/dl) po zastosowaniu farmakologicznej lub chirurgicznej kastracji, mogą zostać poddani dodatkowej terapii hormonalnej przy zastosowaniu estrogenów, antyandrogenów, LHRH antagonistów lub sterydów, jednak korzyści kliniczne z takiego postępowania nie są jednoznaczne (NCCN 2.2021).

W przypadku pacjentów z mCNPC *low-volume* zaleca się radioterapię i ADT szczególnie wśród chorych bez przeciwwskazań do takiego postępowania. Zdaniem autorów korzyści ze stosowania skojarzonej terapii ADT z docetakselem nie są jednoznaczne. W ramach ADT u tych pacjentów rekomenduje się LHRH agonistów, antagonistów lub obustronną orchidektomię. Przeciwnie, radioterapia nie powinna być stosowana u pacjentów z dużym obciążeniem chorobą przerzutową (*high-volume*) (NCCN 2.2021).

W dyskusji w wytycznych NCCN autorzy wspominają o możliwości leczenia docetakselem pacjentów z mCNPC. W oparciu o wyniki badania *CHAARTED* eksperci rekomendują rozważenie takiego podejścia przede wszystkim u chorych z postacią *high-volume* mCNPC w leczeniu skojarzonym z ADT. Z kolei, docetaksel nie powinien być oferowany chorym z postacią *low-volume* mCNPC z uwagi na brak poprawy przeżycia w dwóch próbach klinicznych – *ECOG* i *GETUG-AFU 15* (NCCN 2.2021).

#### 2.4.2.1 American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez amerykańskich ekspertów *American Society of Clinical Oncology* opublikowane w 2021 roku dotyczące leczenia pacjentów z nowym rozpoznaniem przerzutowego raka gruczołu krokowego, którzy nie byli leczeni (lub byli leczeni minimalnie) terapiami obniżającymi stężenie testosteronu (z ang. *non-castrate*).

Standardem leczenia chorych są skojarzenia **ADT z docetakselem, octanem abirateronu, enzalutamidem lub apalutamidem** (jakość dowodów: brak, siła rekomendacji: silna).

Stosowanie **ADT z docetakselem** zaleca się u chorych z chorobą przerzutową *high-volume* (zdefiniowaną wg kryteriów *CHAARTED*), którzy są kandydatami do chemioterapii (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna). Zaleca się podanie sześciu dawek po 75 mg/m<sup>2</sup> docetakselu w odstępach co 3 tygodnie (wg schematu *CHAARTED*) lub dodatkowo z prednizolonem (wg schematu *STAMPEDE*) (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna). Nie zaleca się stosowania ADT z docetakselem u chorych z chorobą przerzutową *low-volume* (zdefiniowaną wg kryteriów *CHAARTED*), którzy są kandydatami do chemioterapii (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna). Autorzy podkreślają, że analiza dwóch badań klinicznych dotyczących docetakselu – *CHAARTED* i *GETUG-15* – nie wykazała korzyści z zastosowania takiego postępowania (w odniesieniu do przeżycia całkowitego) u pacjentów z postacią *low-volume* (ASCO 2021).

Skojarzenie **ADT z octanem abirateronu** może być zaoferowane chorym z nowozdiagnozowanym przerzutowym z grupy *low-risk* i *high-risk* (odpowiednio wg schematów *STAMPEDE* i *LATITUDE*), którzy nie byli leczeni (lub byli leczeni minimalnie) terapiami obniżającymi stężenie testosteronu (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: *low-risk* – umiarkowana, *high-risk* – silna). Zaleca się podanie 1000 mg octanu abirateronu bez/z prednizolonem/prednizonem w dawce 5 mg aż do udokumentowanej progresji choroby (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna) (ASCO 2021).

Podanie **ADT z apalutamidem** może być oferowane m.in. chorym z nowym rozpoznaniem przerzutowego raka gruczołu krokowego nieleczonego terapiami obniżającymi stężenie testosteronu (z ang. *non-castrate*), którzy nie byli leczeni lub byli leczeni minimalnie np. z zastosowaniem radykalnej prostatektomii lub radioterapii jak w badaniu *TITAN*) (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna). Zaleca się zastosowanie w dawce 240 mg/dzień z ADT (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna) (*ASCO 2021*).

Podobnie skojarzenie **ADT z enzalutamidem** może być zaoferowane w tej populacji chorych (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna). Zaleca się podawanie enzalutamidu w dawce 160 mg/dzień z ADT (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna) (*ASCO 2021*).

#### 2.4.2.2 *American Urological Association/American Society for Radiation/Society for Urologic Oncology (AUA/ASTRO/SUO 2021)*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez zespół towarzystw: **American Urological Association, American Society for Radiation** oraz **Society for Urologic Oncology** opublikowane w 2021 r., dotyczące leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego (*AUA/ASTRO/SUO 2021*).

W wytycznych zawarto zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego, wrażliwego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego (mCSPC). Zaleca się oferowanie pacjentom **ADT z LHRH agonistami/antagonistami** lub **kastracją chirurgiczną** (rekomendacja silna, poziom dowodów: B). U pacjentów z mCSPC rekomenduje się kontynuację ADT w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną na szlak androgenowy (**octan abirateronu + prednizon, apalutamid, enzalutamid**) lub chemioterapię (**docetaksel**) (rekomendacja silna, poziom dowodów: A). U wybranych chorych z postacią *low-volume* mCSPC klinicyści mogą proponować pacjentom radioterapię w skojarzeniu z ADT (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: C). W leczeniu chorych mCSPC nie rekomenduje się anty-androgenów I generacji (bikalutamid, flutamid, nilutamid) w skojarzeniu z agonistami LHRH z wyjątkiem zablokowania wzrostu stężenia testosteronu (zjawisko „*flare*”) (rekomendacja silna, poziom dowodów: A). Ponadto, nie rekomenduje się stosowania dostępnych terapii ukierunkowanych na szlak androgenowy (tj. octanu abirateronu+prednizonu, apalutamidu, bikalutamid, darolutomidu, enzalutamidu, flutamid, nilutamid) bez ADT w leczeniu mCSPC (opinia eksperta).

### 2.4.2.3 Canadian Urological Association – Canadian Uro-Oncology Group (CUA-CUOG)

W 2020 roku zostały opublikowane wytyczne stanowiące konsensus kanadyjskich towarzystw naukowych *Canadian Urological Association – Canadian Uro Oncology Group* dotyczące przede wszystkim leczenia pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mCNPC/mCSPC). Ekspertki rekomendują, aby u chorych z nowo rozpoznany, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego wdrażać ADT. W szczególności zaleca się przewlekłą ADT, schemat przerywany należy rozważyć u poszczególnych chorych. Ponadto, w przypadku chorych z postacią *low-volume* rekomenduje się zastosowanie radioterapii wiązką zewnętrzną. W tej grupie pacjentów wyróżniono również możliwość leczenia docetakselem i octanem abirateronu jednak siła tych rekomendacji była określona jako słaba. Z kolei, docetaksel i octan abirateronu są silnie rekomendowane w przypadku chorych z chorobą *high-volume* oraz w dobrym stanie sprawności. Bez względu na obciążenie chorobą (*volume-disease*) autorzy zalecają leczenie enzalutamidem oraz apalutamidem. Enzalutamid potencjalnie może być rozważony w leczeniu po docetakselu, jednak eksperci wyraźnie odradzają stosowania skojarzenia tych dwóch preparatów (CUA-CUOG 2020). Podsumowanie odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Podsumowanie zaleceń CUA-CUOG (CUA-CUOG 2020).

Wskazanie mCNPC/mCSPC	Rekomendacja	Poziom dowodów <sup>#</sup>	
		LoE	Siła rekomendacji
<b>Nowo rozpoznany</b>	przewlekłe ADT (ew. przerywane)	1	SILNA
<b>Low-volume</b>	EBRT	2	SILNA
	docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie przez 6 cykli + ADT*	2	SŁABA
	octan abirateronu 1000 mg/d + prednizon 5 mg/d + ADT	3	SŁABA
<b>High-volume</b>	docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie przez 6 cykli + ADT*	1	SILNA
	octan abirateronu 1000 mg/d + prednizon 5 mg/d + ADT	1	SILNA
<b>Rak wysokiego ryzyka (z ang. high risk)</b>	rozważyć chemioterapię docetakselem*	1	SILNA
<b>Niezależnie od obciążenia chorobą (volume-disease)</b>	enzalutamid 160 mg/d	1	SILNA
	apalutamid 240 mg/d	1	SILNA
<b>Pacjenci wcześniej leczeni docetakselem</b>	enzalutamid 160 mg/d <sup>^</sup>	1	SŁABA

<sup>^</sup> enzalutamid nie powinien być stosowany w terapii skojarzone z docetakselem (LoE: 1, rekomendacja: silna);

\* postępowanie zalecane wśród pacjentów z dobrym stanem sprawności;

<sup>#</sup> ocena poziomu dowodów i siły rekomendacji została opracowana w oparciu o system GRADE (Guyatt 2008);

EBRT radioterapia wiązką zewnętrzną (z ang. external beam radiation therapy).

Ekspertki CUA-CUOG wyróżniają postaci mCNPC/mCSPC uwzględniające obciążenie chorobą przerzutową (*volume disease*). W wytycznych zalecają podział na *high* – i *low-volume*, których definicje są

Erleada® (apalutamid) | w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

tożsame z przedstawionymi w badaniu *CHAARTED: high-volume* dotyczy pacjentów obciążonych przerzutami trzewnymi lub  $\geq 4$  zmianami w kościach w tym  $\geq 1$  poza kręgosłupem i miednicą. Wszystkie pozostałe przypadki zaliczane są do podgrupy *low-volume*. Z kolei, wyróżniają również podział prognostyczny przedstawiony w badaniu *LATITUDE* uwzględniający pacjentów wysokiego ryzyka (*high-risk*) oraz niskiego ryzyka (*low-risk*). Spełnienie dwóch z trzech kryteriów dotyczących obecności przerzutów trzewnych,  $\geq 3$  przerzutów do kości lub punktacji w skali Gleasona  $\geq 8$  definiowała podgrupę wysokiego ryzyka. Spełnienie  $< 2$  z powyższych kryteriów wskazywało na niskie ryzyko (*CUA-CUOG 2020*).

#### 2.4.2.1 *Committee for Cancer of the French Association of Urology (CCAFU)*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez francuskie towarzystwo *Committee for Cancer of the French Association of Urology* i opublikowane w 2020 roku (*CCAFU 2020*).

Autorzy rekomendacji zalecają natychmiastowe wdrożenie leczenia u pacjentów objawowych z rakiem gruczołu krokowego. W przypadku pacjentów z rakiem wrażliwym na hormonoterapię, monoterapia ADT pozostawała do tej pory złotym standardem leczenia, dopóki nie pojawiła się możliwość zastosowania hormonoterapii nowej generacji lub chemioterapii, które wydają się obecnie wskazane w większości przypadków. Należy jednak zwrócić uwagę, że uwzględniając najnowsze doniesienia naukowe chorzy z postacią *low-volume* nie odnieśli korzyści z dodania docetakselu w analizie podgrupy badania *CHAARTED*. W leczeniu choroby przerzutowej konieczne wydaje się utrzymanie supresji androgenów (*CCAFU 2020*).

W leczeniu pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego *low-volume* eksperci zalecają stosowanie ADT w skojarzeniu z **octanem abirateronu/enzalutamidem/apalutamid**, z uwagi na poprawę przeżycia całkowitego (poziom dowodów: 1, siła rekomendacji: A). Ponadto, wyróżniono także możliwość stosowania radioterapii (poziom dowodów: 1, siła rekomendacji: A). Korzyści ze stosowania docetakselu w tej grupie pacjentów są bardziej wątpliwe, dlatego zdaniem autorów połączenie ADT z terapią hormonalną nowej generacji należy uznać za nowy standard leczenia w tej populacji (*CCAFU 2020*).

#### 2.4.2.1 *European Society for Medical Oncology (ESMO)*

W 2020 roku opublikowano aktualizację dokumentu stanowiącego wytyczne praktyki klinicznej zalecane przez *European Society for Medical Oncology* w terapii pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu

krokowego. W odniesieniu do populacji chorych z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHNPC) zaleca się skojarzenia terapii: **ADT + abirateron, ADT + docetaksel, ADT + enzalutamid, ADT + apalutamid, RTH** (dla pacjentów z postacią *low-volume*), **monoterapia ADT** (dla pacjentów, którzy nie tolerują powyższych schematów) (*ESMO 2020*). W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia ESMO w zależności od postaci choroby mHSPC.

Tabela 38. Algorytm leczenia przerzutowego, wrażliwego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego w zależności od postaci choroby (*ESMO 2020*).

<i>Low-volume</i>	<i>High-volume</i>
ADT + docetaksel/abirateron/enzalutamid/ <b>apalutamid</b> + RTH	ADT + docetaksel/abirateron/enzalutamid/ <b>apalutamid</b>

Autorzy podkreślają, że dodanie abirateronu, apalutamidu, enzalutamidu lub docetakselu do ADT odpowiadało za poprawę przeżycia całkowitego wśród chorych z mHSPC. Podkreśla się jednak, że badania wskazujące na skuteczność takiego leczenia uwzględniały pacjentów z nowo rozpoznanym przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, dlatego powyższe wnioski powinny być z ostrożnością rozszerzane na populację chorych z nawrotem przerzutowej choroby po wcześniejszej terapii miejscowej. W ramach I linii leczenia mHNPC rekomenduje się skojarzenie **ADT z abirateronem + prednizonem lub apalutami-dem lub enzalutamidem lub docetaksel** [I, A]. Z uwagi na brak wyodrębnionych biomarkerów, które umożliwiłyby dokonanie decyzji, którą technologię wyżej wymienioną zastosować z ADT, wyboru należy dokonywać po uwzględnieniu indywidualnych cech pacjenta, ceny, dostępności, toksyczności, czasu trwania terapii, chorób współistniejących oraz preferencji chorego. Radioterapia jest wskazana w leczeniu guzów pierwotnych w skojarzeniu z leczeniem systemowym u chorych z postacią *low-volume* [I,A]. Monoterapia ADT jest rekomendowana w ramach I linii leczenia u pacjentów z mHNPC, którzy nie kwalifikują się do terapii abirateronem, apalutami-dem, enzalutamidem i docetaksel. U pacjentów rozpoczynających terapię ADT, leczenie i prewencja CTIBL (z ang. *cancer treatment-induced bone loss*) są rekomendowane (*ESMO 2020*).

#### 2.4.2.2 *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej stanowiące konsensus ekspertów osiągnięty podczas konferencji ***Advanced Prostate Cancer Consensus Conference*** w 2019 r. Dokument uwzględniający rekomendacje został opublikowany w 2020 roku.

W dokumencie przedstawiono odsetek ekspertów głosujących na daną odpowiedź w kontekście analizowanej rekomendacji. W przypadku odnotowania co najmniej 75% głosów, uważano, że konsensus

został osiągnięty. Jeśli odsetek odpowiedzi pokrywał się w co najmniej 90% uznawano konsensus jako silny (APCCC 2020).

Autorzy wytycznych podkreślają, że standardem postępowania wśród pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego jest terapia deprivacji androgenowej (ADT). Prawie 100 % głosujących uznało, że przy podejrzeniu mPC, przed potwierdzeniem histopatologicznym, rekomenduje się wdrożenie ADT, przynajmniej u wybranych pacjentów. Dodatkowe terapie dołączane do ADT uzależniano od spełniania poszczególnych kryteriów składających się na podgrupy pacjentów *high-* i *low-volume*. Definicje podgrupy w zależności od obciążenia chorobą przerzutową (*volume disease*) zostały przedstawione w oparciu o propozycję z badania *CHAARTED*. Podobnie, definicje podgrup pacjentów *high* – i *low-risk* (wysokiego i niskiego ryzyka) powstały na podstawie kryteriów zawartych w badaniu *LATITUDE*.

W tabeli poniżej przedstawiono analizowane aspekty leczenia mHSPC z uzyskanym konsensem pomiędzy ekspertami.

Tabela 39. Rekomendacje APCCC dotyczące leczenia mHSPC (APCCC 2020).

Rekomendacja	Zgodność	Konsensus <sup>^</sup>
<b>OGÓLNE</b>		
Pacjenci nowozdiagnozowani z mHSPC leczeni <b>agonistą GnRH</b> powinni otrzymać krótki kurs I generacji <b>niesteroidowych anty-androgenów</b>	68%	BRAK
Leczenie miejscowe guza pierwotnego u pacjentów mCSPC/mCNPC uwzględnia <b>radioterapię</b>	84%	TAK
Leczenie pacjentów z nowozdiagnozowanym mHSPC <b>nie</b> powinno opierać się na skojarzeniu <b>ADT + inhibitor AR + docetaksel</b>	81%	TAK
Leczenie pacjentów z nowo rozpoznanym mHSPC: <b>ADT</b> (w skojarzeniu z inhibitorem AR) + <b>abirateron</b> / <b>enzalutamid</b> lub <b>apalutamid</b>	37% 11%	BRAK BRAK
<b>HIGH-VOLUME</b>		
Leczenie bezobjawowych* pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC <i>high-volume</i> powinno uwzględniać <b>ADT + docetaksel/inhibitor AR (abirateron, apalutamid, enzalutamid)</b>	56%	BRAK
Leczenie pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC <i>high-volume</i> i/lub <i>high-risk</i> , punkcją w skali Gleasona $\geq 9$ , mnogimi przerzutami do wątroby i/lub osteolitycznymi przerzutami w kościach oraz niskim poziomem PSA ( $< 20$ ng/ml) <sup>#</sup> powinno uwzględniać: <b>ADT</b> + <b>docetaksel</b>	75%	TAK
Leczenie pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC <i>high-volume</i> po niepowodzeniu terapii miejscowej guza pierwotnego powinno uwzględniać: <b>ADT</b> + <b>inhibitor AR (apalutamid, abirateron lub enzalutamid)</b>	9%	BRAK
Leczenie pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC <i>high-volume</i> po niepowodzeniu terapii miejscowej guza pierwotnego powinno uwzględniać <b>ADT + docetaksel/inhibitor AR (abirateron, apalutamid, enzalutamid)</b>	58%	BRAK
<b>LOW-VOLUME</b>		
Leczenie bezobjawowych* pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC <i>low-volume</i> powinno uwzględniać <b>ADT</b> + <b>inhibitor AR (apalutamid, abirateron lub enzalutamid) + leczenie miejscowe guza pierwotnego</b>	54%	BRAK
Leczenie bezobjawowych* pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC <i>low-volume</i> powinno uwzględniać <b>ADT</b> + <b>docetaksel + leczenie miejscowe guza pierwotnego</b>	13%	BRAK

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Rekomendacja	Zgodność	Konsensus <sup>^</sup>
inhibitor AR (apalutamid, abirateron lub enzalutamid)	11%	BRAK
docetaksel	2%	BRAK
Leczenie pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC <i>low-volume</i> po niepowodzeniu terapii miejscowej guza pierwotnego powinno uwzględniać ADT + inhibitor AR (abirateron, apalutamid, enzalutamid)	59%	BRAK
docetaksel	4%	BRAK

AR, receptor androgenowy; mHSPC, przerzutowy, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. *metastatic, hormone sensitive prostate cancer*); ADT, terapia deprivacji androgenowej (z ang. *androgen deprivation therapy*);

<sup>^</sup> poziom zgodności  $\geq 75\%$  był zdefiniowany jako konsensus, a  $\geq 90\%$  jako silny konsensus;

\* brak objawów wynikających z guza pierwotnego;

# brak histopatologicznego potwierdzenia raka drobnokomórkowego.

Według większości ekspertów panelu APCCC nowozdiagnozowani pacjenci z mHSPC, u których rozpoczęto leczenie agonistami GnRH powinni równocześnie otrzymywać niesteroidowe anty-androgeny I generacji celem uniknięcia przejściowego zaostrzenia objawów (tzw. „flare”). W powyższym aspekcie nie osiągnięto konsensusu, gdyż 30% ekspertów uważała, że takie postępowanie powinno być wdrażane jedynie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia takiego zaostrzenia, a 2% specjalistów całkowicie negowało słuszność zastosowania takiego postępowania. W leczeniu pacjentów z nowym rozpoznaniem mHSPC i dużym obciążeniem chorobą przerzutową (*high-volume*), u których nie stwierdza się objawów wynikających z guza pierwotnego ponad połowa ekspertów uznała za słuszne skojarzenie ADT z docetakselem lub inhibitorami AR, wśród których wyróżniono możliwość leczenia apalutamidem, abirateronem lub enzalutamidem. 24% specjalistów głosowało za dołączeniem inhibitorów AR, 16% za uwzględnieniem docetakselu, a 4% za skojarzeniem tych trzech terapii (ADT + docetaksel + inhibitor AR). Należy zwrócić uwagę, że nie odnotowano żadnego głosu za monoterapią ADT. Podobnie, w powyższej grupie chorych po niepowodzeniu miejscowego leczenia guza pierwotnego 58% ekspertów uważa za zasadne dołączenie do ADT terapii dodatkowej – docetaksel lub inhibitor AR (apalutamid, abirateron lub enzalutamid), 26% zagłosowało na inhibitory AR, 8% na docetaksel, a 2% na terapię skojarzoną powyższymi lekami (ADT + docetaksel + inhibitor AR). W niniejszej kwestii również nie osiągnięto konsensusu jednak 94% ekspertów uznało za słuszne dołączenie jakiegokolwiek terapii dodatkowej do ADT. W podgrupie pacjentów *high-volume* i/lub *high-risk* (wysokiego ryzyka), u których odnotowano co najmniej 9 punktów w skali Gleasona, mnogie przerzuty do wątroby i/lub osteolityczne przerzuty do kości oraz niski poziom PSA (<20 ng/ml) uzyskano konsensus, co do skojarzonej terapii ADT z docetakselem. Tylko 9% ekspertów głosowało na możliwość skojarzenia w tej grupie chorych ADT z inhibitorem AR (apalutamidem, abirateronem lub enzalutamidem). 85% ekspertów APCCC rekomenduje leczenie skojarzone ADT + terapia dodatkowa w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany mHSPC *low-volume* bez objawów guza pierwotnego. Wśród terapii dodatkowych 54% zaleca uwzględnienie inhibitorów AR (abirateron, apalutamid lub enzalutamid) z leczeniem miejscowym guza pierwotnego. Z kolei, według 13% korzystniejsze jest



wdrożenie docetakselu. 11% ekspertów głosowało za dołączeniem jedynie inhibitorów AR (bez terapii miejscowej guza pierwotnego), a 2% za dołączeniem samego docetakselu. Nie uzyskano konsensusu w powyższej rekomendacji. Zgodność na poziomie 84% uzyskano w kontekście stosowania radioterapii jako leczenia miejscowego guza pierwotnego wśród pacjentów z mCSPC/mCNPC. W leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany mHSPC *low-volume* po nawrocie po leczeniu miejscowym guza pierwotnego 59% ekspertów rekomenduje dołączenie do ADT inhibitorów AR, a 4% opowiada się za docetakselem. 7% specjalistów zaleca monoterapię ADT. Z kolei, eksperci osiągnęli konsensus w kontekście rekomendacji dotyczących leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC – 81% głosujących nie rekomenduje skojarzenia ADT + inhibitor AR + docetaksel. Odnośnie wyboru właściwego inhibitora receptora androgenowego dołączanego do ADT eksperci nie osiągnęli konsensusu – 52% specjalistów nie preferuje konkretnej terapii. 37% głosujących wybrało abirateron, a 11% enzalutamid lub apalutamid (APCCC 2020).

Podsumowując, w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznany mHSPC *low-volume* rekomenduje się leczenie guza pierwotnego radioterapią, a większość ekspertów zaleca dołączenie inhibitorów AR do terapii ADT. Brak danych wykazujących korzyści kliniczne z potrójnej terapii składającej się z ADT, inhibitora AR i leczenia guza pierwotnego. Tylko 10% panelu uważa za zasadne dołączenie docetakselu do ADT, a ponadto osiągnięto jasny konsensus, aby nie stosować skojarzonej terapii ADT + docetaksel + inhibitor AR. Z kolei, w podgrupie pacjentów *high-volume* ponad połowa ekspertów podkreśla możliwość skojarzenia ADT z docetakselem lub inhibitorami AR (APCCC 2020).

#### 2.4.2.3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Odnaleziono dokument opracowany przez ekspertów brytyjskiej agencji **National Institute for Health and Care Excellence** dotyczący zaleceń leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Rekomendacje zostały opublikowane w 2020 roku i uwzględniają postępowanie w chorobie przerzutowej.

Autorzy rekomendują rozpoczęcie terapii pacjentów z nowo zdiagnozowanym, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego od chemioterapii (**docetaksel** w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 6 cyklach co 3 tygodnie) w skojarzeniu z ADT. Leczenie docetakselem należy rozpocząć w ciągu 12 miesięcy od włączenia ADT. Takie postępowanie jest szczególnie korzystne u chorych bez istotnych chorób towarzyszących. **Obustronna orchidektomia** jest metodą zalecaną u pacjentów jako alternatywa do przewlekłej terapii agonistami LHRH. Nie rekomenduje się zastosowania skojarzonej blokady androgenowej jako I linii leczenia. Wśród zalecanych technologii wyróżnia się także możliwość zastosowania **bikalutamidu** (150 mg) u pacjentów

chcących zachować funkcje seksualne oraz **degareliku** w terapii pacjentów z zaawansowanym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kręgosłupa (*NICE 2016, NICE 2020*).

#### 2.4.2.4 *International Society of Geriatric Oncology (SIOG)*

Międzynarodowe towarzystwo *International Society of Geriatric Oncology* opublikowało w 2019 roku dokument stanowiący aktualizację rekomendacji terapeutycznych starszych pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego. W wytycznych wyróżniono zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Jako pierwszą linię leczenia eksperci wyróżniają skojarzoną terapię **ADT** z sześcioma cyklami **docetakselu**. Powyższe postępowanie jest rekomendowane w szczególności u pacjentów z nowo rozpoznany mCSPC bez przeciwwskazań do takiej terapii. Ponadto, powyższą terapię skojarzoną należy zarezerwować dla chorych z chorobą *high-volume*. Jako I linia leczenia pacjentów z nowym rozpoznaniem mCSPC rekomenduje się również leczenie skojarzone **ADT** z **octanem abirateronu**. Powyższe postępowanie jest skierowane do chorych z chorobą wysokiego ryzyka (z ang. *high risk*). W pozostałych przypadkach eksperci zalecają stosowanie **monoterapii ADT**. Ponadto, radioterapia gruczołu krokowego jest zalecana jako standardowe postępowanie, dla chorych bez przeciwwskazań z nowo rozpoznany rakiem gruczołu krokowego *low-volume* (*SIOG 2019*).

#### 2.4.2.5 *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*

Hiszpańskie towarzystwo naukowe *Spanish Society of Medical Oncology* opracowało w 2018 roku wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Zgodnie z zaleceniami w przypadku pacjentów mCNPC, u których występują objawy choroby należy wdrożyć leczenie **ADT** (LoE: 1, GoR: A). Ponadto, w leczeniu chorych z mHSPC rekomenduje się stosowanie terapii skojarzonej **abirateronem** i **ADT** (LoE: 1, GoR: A). Dodatkowo, w tej grupie pacjentów możliwe jest także zastosowanie **docetakselu** z **ADT** u chorych bez przeciwwskazań do chemioterapii (LoE: 1, GoR: A) (*SEOM 2018*).

#### 2.4.2.6 *Japanese Urological Association (JUA)*

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opublikowane w 2017 roku przez japońskie towarzystwo *Japanese Urological Association*, w których wyróżniono zalecenia dotyczące hormonoterapii. Antagonista LHRH (**degarelik**) jest rekomendowany jako I linia leczenia hormonalnego u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, a jego stosowanie wiąże się z większymi korzyściami niż terapia agonistami LHRH. W przypadku pacjentów z chorobą przerzutową całkowita blokada androgenowa (CAB) z

zastosowaniem niesteroidowych leków anty-androgenowych (**bikalutamid**) jest bardziej skuteczna od kastracji w monoterapii (B). Ponadto, wykazano, że skojarzenie chemioterapii **docetakselem** z wstępną hormonoterapią poprawia rokowanie pacjentów z mCSPC (B) (*JUA 2017*).

### 2.4.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W wyniku wykonanego przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano 14 dokumentów uwzględniających zalecenia postępowania z chorymi z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego, opracowane przez krajowe, międzynarodowe i zagraniczne towarzystwa naukowe. W celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń w niniejszym dokumencie zawarto wyłącznie rekomendacje, które zostały opublikowane w okresie 2016-2021 z wyjątkiem wytycznych krajowych, gdyż nie ma dostępnych aktualizacji, a ostatnie polskie zalecenia zostały opublikowane w 2013 roku.

Autorzy wszystkich rekomendacji zgodnie zalecają stosowanie terapii hormonalnej mającej na celu zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy. Zwraca się uwagę, że leczenie skojarzone może wiązać się z większymi korzyściami dla pacjenta niż monoterapia. Dołączenie anty-androgenów do agonistów LHRH prowadzi do złagodzenia objawów będących konsekwencją niskich stężeń androgenów. Niektóre opracowania podkreślają możliwość skojarzenia chemioterapii (docetaksel) z ADT, jednak w opinii ekspertów towarzystw NCCN i APCCC korzyści z takiego schematu leczenia są niejednoznaczne, a wg NCCN docetaksel nie powinien być proponowany pacjentom z postacią *low-volume* mCNPC. Autorzy wytycznych ASCO wymieniają możliwość zastosowania docetakselu w leczeniu mHSPC, jednak w kontekście postaci *low-volume* odwołują się na wyniki dwóch prób klinicznych, które nie potwierdziły skuteczności takiego postępowania, w związku z czym w tej populacji chorych postępowanie to nie jest rekomendowane. Niemniej uwzględnienie wyników analiz post-hoc z badania *STAMPEDE* wskazuje na skuteczność docetakselu bez względu na obciążenie przerzutami co prowadzi do zaleceń jego stosowania przez EAU u wszystkich chorych, u których nie występują przeciwwskazania (*EAU/ESUR/EANM 2021*).

[REDACTED]

Apalutamid w leczeniu pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego został uwzględniony w czterech dokumentach – CUA-

CUOG, EAU/ESUR/EANM, APCCC, AUA/ASTRO/SUO, ESMO, CCAFU oraz NCCN. W kanadyjskich i europejskich (ESMO) wytycznych podkreślono, że apalutamid (podobnie jak enzalutamid) może być zastosowany u pacjentów niezależnie od obciążenia chorobą (*volume disease*). Z kolei, autorzy wytycznych CCAFU wydali silną pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania apalutamidu wśród pacjentów z postacią *low-volume* mHSPC. Należy zwrócić uwagę, że w wielu rekomendacjach apalutamid nie został uwzględniony, ponieważ w momencie tworzenia większości dokumentów nie było dostępnych danych oceniających jego efektywność kliniczną w analizowanym wskazaniu. Dopiero publikacja badania *TITAN*, która miała miejsce w 2019 r, przedstawiła możliwą skuteczność tej technologii wśród pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego w stadium rozsiałym. Wobec powyższego, apalutamid potencjalnie może być uwzględniony w kolejnych aktualizacjach rekomendacji, a jego brak w aktualnych wytycznych nie wynika z nieskuteczności tego leku.

W tabeli poniżej podsumowano odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym (mCSPC, mHSPC) rakiem gruczołu krokowego z uwzględnieniem ogólnych zaleceń i szczegółowych rekomendacji dla poszczególnych podgrup chorych.

Tabela 40. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego.

Towarzystwo (źródło)	Region	Data	REKOMENDACJE		
			mCSPC/mHSPC/mCNPC ogółem	LOW VOLUME	podgrupy HIGH-VOLUME
<b>WYTYCZNE KRAJOWE</b>					
<b>PTOK</b> (Stelmach 2013)	Polska	2013	<u>Kastracja:</u> Kastracja chirurgiczna: obustronna orchi- dektomia Kastracja farmakologiczna: agoniści/antago- niści LHRH, anty-androgeny	brak zaleceń	brak zaleceń
<b>PTU</b> (PTU 2011)	Polska	2011	<u>Wszystkie formy kastracji są jednakowo sku- teczne.</u> Leczenie hormonalne rekomenduje się u wszystkich chorych (objawowych i bezob- jawowych). Anty-androgeny w skojarzeniu z agonistami LHRH (zapobieganie zjawisku <i>flare</i> ).	brak zaleceń	brak zaleceń
<b>WYTYCZNE ZAGRANICZNE I MIĘDZYNARODOWE</b>					
<b>AUA/ASTRO/ SUO</b> (AUA/ASTRO/SU O 2021)	USA	2021	Zaleca się <b>ADT + LHRH agoniści/antagoniści</b> lub <b>kastracja chirurgiczna</b> Zaleca się kontynuację <b>ADT +</b> <b>ABI+GKS/APA/ENZA</b> lub <b>DOC</b>	<b>[+/-] RTH + ADT</b>	brak zaleceń
<b>CUA-CUOG</b> (CUA-CUOG 2020)	Kanada	2020	<b>ADT</b> przewlekłe w monoterapii u wszystkich z nowo rozpoznany mCSPC	<b>[+] EBRT</b> <b>[+/-] DOC + ADT</b> <b>[+/-] ABI + GKS + ADT</b>	<b>[+] DOC + ADT</b> <b>[+] ABI + GKS + ADT</b>

Towarzystwo (źródło)	Region	Data	REKOMENDACJE		
			mCSPC/mHSPC/mCNPC ogółem	podgrupy	
				LOW VOLUME	HIGH-VOLUME
			[+]		ENZA APA
NCCN (NCCN 2.2021)	USA	2021	ADT w monoterapii zalecane u pacjentów bezobjawowych z oczekiwaną długością przeżycia ≤ 5 lat Możliwe skojarzenia terapeutyczne: [+] APA [+] ABI+GKS [+] ADT+ DOCETAKSEL [+] ENZA [+/-] ERBT [-] monoterapia anty-androgenami	[+/-] ADT + EBRT w leczeniu guzów pierwotnych, M1 [+/-] DOC + ADT^	[+] DOC + ADT
EAU/ESUR/ EANM (EAU/ESUR/ EANM 2021)	Europa	2021	[+] ADT + ABI + GKS [+] ADT + APA [+] ADT + ENZA [+] ADT + DOC – nowo zdiagnozowani, bez przeciwwskazań do CTH [-] monoterapia anty-androgenami	[+] ADT + RTH	[-] ADT + RTH/chirurgia
ASCO (ASCO 2021)	USA	2021	brak zaleceń	[-] ADT + DOC [+] ADT + APA [+] ADT + ABI [+] ADT + ENZ	[+] ADT + DOC [+] ADT + APA [+] ADT + ABI [+] ADT + ENZ
APCCC (APCCC 2020)	USA	2020	ADT w monoterapii jest standardem postępowania z chorymi z mCSPC ADT + anty-androgeny zalecane wśród chorych objawowych w celu uniknięcia niepożądanych objawów obniżenia stężenia testosteronu [+] Leczenie guza pierwotnego uwzględnia RTH [-] Leczenie nowozdiagnozowanych mHSPC skojarzeniem ADT + inhibitor AR + docetaksel	[+/-] ADT + DOC ± leczenie miejscowe guza [+/-] ADT + inhibitor AR (APA/ABI/ENZA) ± leczenie miejscowe guza	[+] ADT + DOC [+/-] ADT + inhibitor AR (APA/ABI/ENZA) [+] ADT + DOC
CCAFU (CCAFU 2020)	Francja	2020	[+] rekomenduje się szybkie wdrożenie leczenia hormonalnego niezależnie od występowania objawów [+] ADT + hormonoterapia nowej generacji/CTH – zaleca w większości przypadków [+] ADT + ABI+GKS/APA/ENZA/DOC	[+] ADT + ABI/ENA/APA [+] ADT + RTH ADT + DOC – wątpliwa skuteczność	brak zaleceń
ESMO (ESMO 2020)	Europa	2020	[+] ADT monoterapia w przypadku przeciwwskazań do ABI+GKS/APA/ENZA/DOC	[+] ADT + ABI+GKS/APA/ENZA/DOC + RTH	[+] ADT + ABI+GKS/APA/ENZA/DOC
NICE (NICE 2016, NICE 2020)	Wielka Brytania	2020	DOC – I linia leczenia u chorych nowo zdiagnozowanych bez przeciwwskazań do CHT Obustronna orchidektomia – alternatywa dla przewlekłej terapii agonistami LHRH BIK – u chorych chcących zachować funkcje seksualne degareliks – przerzuty do kręgosłupa	brak zaleceń	brak zaleceń

Elrelea® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Towarzystwo (źródło)	Region	Data	REKOMENDACJE	
			mCSPC/mHSPC/mCNPC ogółem	podgrupy <i>LOW VOLUME</i> <i>HIGH-VOLUME</i>
<b>SIOG</b> (SIOG 2019)	Międzynarodowe	2019	<b>ADT monoterapia</b> <b>ADT + DOC</b> – I linia leczenia u chorych bez przeciwwskazań do chemioterapii	brak zaleceń  <b>ADT + DOC</b>
<b>SEOM</b> (SEOM 2018)	Hiszpania	2018	<b>[+]</b> <b>ADT</b> – u chorych objawowych (mCSPC) <b>[+]</b> <b>ADT + ABI</b> – mHSPC <b>[+]</b> <b>ADT + DOC</b> – mHSPC bez przeciwwskazań do CTH	brak zaleceń  brak zaleceń
<b>JUA</b> (JUA 2017)	Japonia	2016	<b>Degareliks</b> – I linia leczenia <b>CAB z bicalutamidem</b> bardziej skuteczny od kastracji a monoterapii <b>HTH + DOC</b> – zalecane u chorych bez przeciwwskazań do CTH	brak zaleceń  brak zaleceń

**M1**, przerzuty odległe; **EBRT**, radioterapia wiązką zewnętrzną (z ang. *External Beam Radiotherapy*); **DOC**, docetaksel; **ABI**, octan abirateronu; **GKS**, glikokortykosteroidy (prednizon, metyloprednizolon); **APA**, apalutamid; **ENZA**, enzalutamid; **RTH**, radioterapia; **BIK**, bicalutamid; **HTH**, hormonoterapia; **CTH** chemioterapia; **[+]** silna rekomendacja; **[+/-]** słaba rekomendacja; **[-]** postępowanie niezalecane.

<sup>^</sup> docetaksel nie powinien być proponowany pacjentom z postacią *low-volume* mCSPC z uwagi na brak poprawy przeżycia w próbach klinicznych.

### 3 Wybór populacji docelowej

Wyboru populacji docelowej dla produktu leczniczego Erleada (apalutamid) dokonano w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego oraz założenia wnioskowanego programu lekowego.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Erleada (apalutamid) jest wskazana do stosowania:

- u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, z ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów;
- u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami, wrażliwego na hormony (mHSPC, z ang. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT, z ang. *androgen deprivation therapy*) (ChPL Erleada 2021).

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

szczegóły w rozdziale 2.4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



#### 4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

---

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

## 5 Opis ocenianej interwencji – Erleada (apalutamid)

Produkt leczniczy Erleada zawiera substancję czynną będącą przedstawicielem selektywnych inhibitorów receptora androgenowego – apalutamid. Mechanizm działania przeciwnowotworowego apalutamidu polega na jego zdolności do bezpośredniego wiązania się z domeną wiążącą ligand receptora androgenowego (AR). Efektem działania apalutamidu jest zapobieganie translokacji kompleksu AR do jądra komórkowego, zahamowanie wiązania DNA oraz transkrypcji zależnej od AR. Apalutamid nie wykazuje aktywności agonistycznej względem receptora androgenowego. Celem działania leku jest zmniejszenie proliferacji komórek nowotworowych i nasilenie apoptozy (*ChPL Erleada 2021*).

Apalutamid jest dostępny w postaci doustnych tabletek w dawce 60 mg. Zalecana dawka to 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) podawane doustnie w jednorazowej dawce dobowej. U pacjentów, którzy nie byli poddawani kastracji chirurgicznej należy równocześnie kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRHa, z ang. *gonadotropin-releasing hormone analog*) (*ChPL Erleada 2021*).

W listopadzie 2018 r. komitet **Committee for Medicinal Products for Human Use** (CHMP) wydał pozytywną opinię w sprawie dopuszczenia do obrotu na terenie UE produktu leczniczego Erleada we wskazaniami do leczenia nieprzerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (nmCRPC, z ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*) wskazując na korzyści z zastosowania takiej terapii w szczególności w zakresie wydłużenia czasu do pojawienia się przerzutów. Szczegółowe wskazanie uwzględniało dorosłych mężczyzn z rozpoznaniem nieprzerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów (*CHMP 2018*). Od połowy stycznia 2019 r. produkt Erleada był dostępny na terenie całej UE w powyższym wskazaniu (*EMA 2019*). W grudniu 2019 r. komitet CHMP wydał pozytywną opinię odnośnie poszerzenia zarejestrowanego wskazania dla produktu Erleada o populację dorosłych mężczyzn z rozpoznaniem przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego (mHSPC, z ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenowej (ADT, z ang. *androgen deprivation therapy*). Powyższą opinię oparto na doniesieniach z badania RCT, które wykazało skuteczność apalutamidu w opóźnianiu progresji choroby (*CHMP 2019*). Decyzją EMA w lutym 2020 r. apalutamid został zarejestrowany do stosowania w powyższej grupie chorych na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Erleada 2021*).

Podobnie na terenie USA amerykańska agencja **Food and Drug Administration** (FDA) wydała początkowo (w 2018 r.) pozytywną decyzję w sprawie zarejestrowania produktu Erleada w leczeniu pacjentów

Erleada® (apalutamid) | w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



---

z nmCRPC, a następnie wskazanie poszerzono o populację pacjentów z mCSPC (z ang. *metastatic castration-sensitive prostate cancer*) (FDA Erleada 2018, FDA Erleada 2019).

## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Erleada (apalutamid) z dnia 12.04.2021 r. (*ChPL Erleada 2021*).

Tabela 41. Opis ocenianej interwencji – Erleada (apalutamid).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B 2340 Beerse Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1342/001 EU/1/18/1342/002 EU/1/18/1342/003
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2019
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	12.04.2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	terapia hormonalna
	Kod ATC	L02BB0
	Dostępne preparaty	Erleada 60 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u>	Apalutamid jest podawany doustnie, selektywnym inhibitorem receptora androgenowego (AR), który wiąże się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR. Apalutamid zapobiega translokacji kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego, hamuje wiązanie DNA, hamuje

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## Wskazanie

transkrypcję zależną od AR i nie wykazuje aktywności agonistycznej receptora androgenowego. Leczenie apalutamidem zmniejsza proliferację komórek nowotworowych i nasila apoptozę, prowadząc do silnej aktywności przeciwnowotworowej. Główny metabolit, N-demetyloapalutamid, wykazywał w warunkach in vitro jedną trzecią aktywności apalutamidu.

*Elektrofizjologia serca*

Wpływ apalutamidu w dawce 240 mg raz na dobę na odstęp QTc oceniano w otwartym, niekontrolowanym, wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu poświęconym QT u 45 pacjentów z CRPC. W stanie stacjonarnym maksymalna średnia zmiana QTcF w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 12,4 ms (2-stronny 90% górny przedział ufności: 16,0 ms). Analiza ekspozycja-QT sugeruje, zależne od stężenia, zwiększenie QTcF dla apalutamidu i jego czynnego metabolitu.

Produkt leczniczy Erleada jest wskazany:

- u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*, nmCRPC)), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów
- u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami, wrażliwego na hormony (ang. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. *Androgen Deprivation Therapy*, ADT)

Dawkowanie

Zalecana dawka to 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) doustnie w jednorazowej dawce dobowej. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRHa). W razie pominięcia przyjęcia dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak to możliwe tego samego dnia i powrócić do zwykłego schematu następnego dnia. Nie należy przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia  $\geq 3$ . lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać czasowo stosowanie produktu, lecz nie odstawiać trwale terapii aż do czasu zmniejszenia objawów do stopnia  $\leq 1$  lub wyjściowego stopnia, następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub jeżeli jest to uzasadnione, w zmniejszonej dawce (180 mg lub 120 mg).

## Dawkowanie i sposób podawania

**Szczególne grupy pacjentów***Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdyż nie badano apalutamidu w tej populacji. Jeśli rozpoczęto leczenie, należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i zmniejszyć dawkę, zgodnie z zaleceniami.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z wyjściowo lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio, klasa A lub B wg skali Child-Pugh). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Erleada u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdyż dane w tej populacji nie są dostępne, a apalutamid jest wydalany głównie przez wątrobę.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## Przeciwwskazania

*Dzieci i młodzież*

Brak odpowiedniego zastosowania apalutamidu u dzieci i młodzieży.

**Sposób podawania**

Podanie doustne. Tabletki należy połknąć w całości z pokarmem lub bez pokarmu.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę

**Napady drgawkowe**

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Erleada u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub innymi czynnikami predysponującymi, w tym między innymi: pierwotnym urazem mózgu, niedawno (w ciągu roku) przebyłym udarem, pierwotnymi nowotworami mózgu lub przerzutami do mózgu. W razie wystąpienia drgawek u pacjenta podczas leczenia produktem leczniczym Erleada należy trwale odstawić leczenie. Ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może zwiększać się u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy. W dwóch randomizowanych badaniach (SPARTAN i TITAN), drgawki wystąpiły u 0,4% pacjentów otrzymujących apalutamid i u 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. Z badań tych wykluczono pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub z czynnikami predysponującymi do drgawek. Brak danych klinicznych dotyczących wznowienia podawania produktu leczniczego Erleada u pacjentów, u których wystąpiły napady drgawkowe.

**Upadki i złamania**

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

**Choroba niedokrwienna serca**

Choroba niedokrwienna serca, w tym zdarzenia prowadzące do śmierci, wystąpiły u pacjentów leczonych apalutamidem. Większość pacjentów miała czynniki ryzyka sercowego. Należy obserwować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby niedokrwiennej serca a postępowanie z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak nadciśnienie, cukrzyca lub dyslipidemia, optymalizować zgodnie ze standardem opieki.

**Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi**

Apalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych. Wprowadzając leczenie apalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. Na ogół należy unikać stosowania apalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub transporterów, jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania apalutamidu z warfaryną i lekami przeciwzakrzepowymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Erleada jest stosowany jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi metabolizowanymi przy udziale CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. *International Normalized Ratio*, INR)

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p><b>Istniejące choroby układu krążenia</b></p> <p>Z badań klinicznych wyłączono pacjentów z istotną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową w ostatnich 6 miesiącach, w tym: ciężką lub niestabilną dusznicą, zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, tętnicznymi lub żylnymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi (np. zatorowością płucną, incydentem mózgowo-naczyniowym, w tym przemijającym napadem niedokrwiennym) lub istotnymi klinicznie arytmiami komorowymi. Dlatego nie ustalono bezpieczeństwa stosowania apalutamidu u tych pacjentów. Przepisując produkt leczniczy Erleada, należy obserwować pacjentów z istotną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową pod kątem czynników ryzyka, takich jak: hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia lub innych chorób sercowometabolicznych. Po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Erleada należy, w razie potrzeby, leczyć te stany zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi leczenia.</p> <p><b>Leczenie deprawacją androgenową może wydłużyć odstę QT</b></p> <p>U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstę QT, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Erleada należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu <i>Torsade de Pointes</i>.</p> <p>Leczenie apalutamidem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego.</p>
--	--

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Erleada (apalutamid) nie jest finansowany w warunkach polskich (MZ 18/02/2021).

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## 6 Rekomendacji agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Erleada (apalutamid) został poddany ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2019 r. we wskazaniu do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. W tabeli poniżej podsumowano opublikowane opinie.

Tabela 42. Wnioski Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące oceny produktu leczniczego Erleada (apalutamid).

Lek	Rok	Oceniane wskazanie	Opinia
APALUTAMID [Erleada] (ATOMiT 297/2019)	2020	Leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”	<b>Rada przejrzystości</b> uznaje za zasadne objęcie refundacją leku w ramach istniejącej grupy limitowej <u>pod warunkiem obniżenia ceny poniżej ceny enzalutamidu i oferowania ich w ramach jednego programu lekowego.</u> <b>Prezes Agencji</b> rekomenduje objęcie refundacją leku <u>pod warunkiem połączenia wnioskowanego programu lekowego dla apalutamidu z funkcjonującym już programem lekowym dla enzalutamidu.</u>

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

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

Odnaleziono trzy dokumenty stanowiące ostateczne rekomendacje refundacyjne opracowane przez komitet CADTH, HAS i IQWiG. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Data ostatniego wyszukiwania: 07.04.2021 r.

Tabela 43. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu mCSPC.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	bd.	bd.	brak oceny w analizowanym wskazaniu
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	bd.	bd.	brak oceny w analizowanym wskazaniu
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	bd.	bd.	produkt leczniczy nie był analizowany przez AWMSG z uwagi na trwającą ocenę NICE
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2020 r.	pozytywna	Rekomenduje się objęcie finansowaniem produktu leczniczego Erleada (apalutamid) we wskazaniu do leczenia mCSPC w skojarzeniu z ADT <u>pod warunkiem modyfikacji kosztów</u> (CADTH 2020).
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2020 r.	pozytywna	Komisja wykazała, że apalutamid + ADT, podobnie jak octan abirateronu, cechuje się umiarkowaną poprawą rzeczywistych korzyści w porównaniu do monoterapii ADT we wskazaniu do leczenia dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (HAS 2020).
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2021	negatywna	Ocena negatywna z uwagi na brak formalnego wniosku złożonego przez Podmiot Odpowiedzialny (SMC 2021).
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	bd.	bd.	W trakcie oceny we wskazaniu do leczenia mHSPC* (NICE 2020a). Szacowana data publikacji rekomendacji: 26.05.2021 r.
Niemcy	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2020 r.	niejednoznaczna	Dodatkowa korzyść ze stosowania apalutamidu + ADT u pacjentów z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego nie została udowodniona (IQWiG 2020).
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	bd.	bd.	W trakcie oceny w analizowanym wskazaniu (NCPE 2020).
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	bd.	bd.	bd.

\* wniosek połączony uwzględniający dwa wskazania: mHSPC (z ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) i nmHRPC (z ang. *non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer*).

Odnaleziono rekomendację kanadyjskiego komitetu *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* opublikowaną w kwietniu 2020 r. dotyczącą słuszności objęcia finansowaniem produktu leczniczego

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Erleada (apalutamid) we wskazaniu do leczenia pacjentów z mCSPC stosowanego w skojarzeniu z ADT. Eksperti rekomendują refundację apalutamidu w analizowanym wskazaniu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Powyższa decyzja została wydana w oparciu o satysfakcjonujące wyniki badania klinicznego *TITAN* wskazujące na znamienne lepszą skuteczność apalutamidu w porównaniu do monoterapii ADT. Terapia apalutamidem z ADT istotnie wydłużała przeżycie bez progresji radiologicznej (rPFS, z ang. *radiographic progression-free survival*) oraz przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) przy jednoczesnym możliwym do zaakceptowania profilu bezpieczeństwa oraz bez uszczerbku dla jakości życia. Autorzy wytycznych zwrócili uwagę, że w momencie tworzenia dokumentu w zakresie głównego punktu końcowego (OS) dostępne były tylko wyniki analizy *interim*, a mediana przeżycia w żadnej z grup nie została osiągnięta. Przypuszcza się, że dostępność końcowych wyników dojrzałych może potwierdzić skuteczność i umożliwić rzeczywistą ocenę kosztów leczenia. Ogółem uznano, że statystycznie istotna poprawa w zakresie rPFS i niedojrzałe, ale obiecujące wyniki OS osiągnięte w badaniu *TITAN* mogą mieć korzystne znaczenie kliniczne. Eksperti podkreślili również, że nie przedstawiono wyników porównania efektywności klinicznej apalutamidu + ADT z innymi terapiami jak chemioterapia, abirateron + prednizon lub enzalutamid. Zwrócono jednak uwagę, że w momencie tworzenia protokołu badania *TITAN* standardem postępowania była monoterapia ADT. Wobec powyższego, we wniosku refundacyjnym przedstawiono porównanie pośrednie z docetakselem, abirateronem + prednizonem i monoterapią ADT. Wyniki sugerowały, że wszystkie „aktywne” schematy leczenia wykazały więcej korzyści niż monoterapia ADT. Jednakże, zdaniem komitetu CADTH brak bezpośredniego porównania pomiędzy aktywnymi schematami leczenia stanowi istotne ograniczenie analizy w kontekście wyciągania wniosków o skuteczności ocenianej interwencji w porównaniu do innych technologii lekowych. Równocześnie opinią ekspertów produkt Erleada nie był opłacalny w przedstawionej cenie w porównaniu do dostępnych produktów leczniczych w Kanadzie. Ponadto, zauważono, że istnieje ryzyko znacznego niedoszacowania wpływu apalutamidu na budżet w przedstawionych analizach ekonomicznych. Wobec powyższego, opinią komitetu CADTH produkt leczniczy Erleada powinien zostać objęty finansowaniem we wnioskowanym wskazaniu warunkowo, po modyfikacji kosztów leczenia (*CADTH 2020*).

W 2020 r. opublikowano również rekomendację francuskiej agencji *Haute Autorité de Santé*, która dotyczyła oceny produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu pacjentów z mHSPC. W analizie wykazano wyższość połączenia APA+ADT nad monoterapią ADT, szczególnie w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji radiologicznej. Nie została udowodniona poprawa jakości życia. Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji określono jako akceptowalny, ale podkreślono zwiększone ryzyko



choroby niedokrwiennej serce. Ostatecznie komisja przyznała produktowi Erleada (apalutamid) w skojarzeniu z ADT, podobnie jak w przypadku produktu Zytiga (octan abirateronu), umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści w porównaniu do monoterapii ADT we wskazaniu do leczenia dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego. Populacja docelowa dla produktu Erleada uwzględniała dwie podgrupy chorych: osoby z przerzutami bezpośrednio w momencie rozpoznania oraz chorych, którzy mieli zlokalizowanego lub miejscowo-zaawansowanego raka i przeszli do stadium przerzutowego. Uwzględniając powyższe, w świetle wszystkich analizowanych aspektów Komisja uważa, że rzeczywiste korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Erleada (apalutamid) są istotne i przemawiają za wpisaniem na listę technologii objętych ubezpieczeniem społecznym oraz na listę leków dopuszczonych do użytku szpitalnego we wskazaniu do leczenia mHSPC. Proponowana stawka refundacji to 100% (HAS 2020).

Produkt leczniczy Erleada (apalutamid) był również oceniany przez niemiecką agencję *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* we wskazaniu do leczenia w skojarzeniu z ADT u dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC). Jak odpowiednią terapię porównawczą wybrano połączenie ADT z docetakselem i prednizonem/prednizolonem. W przypadku pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami wysokiego ryzyka terapią porównawczą było ADT z octanem abirateronu i prednizonem lub prednizolonem. Poprzez ADT rozumie się kastrację chirurgiczną lub farmakologiczną (agoniści lub antagoniści GnRH). W celu wykazania dodatkowej korzyści ze stosowania apalutamidu wnioskodawca dostarczył dane pochodzące z porównania pośredniego metodą Buchera. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W kategorii HRQoL dostępne dane nie pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego. W kontekście analizy bezpieczeństwa korzyści ze stosowania apalutamidu z ADT wykazano jedynie dla ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jednakże te doniesienia nie pozwalają na wnioskowanie z całkowitą pewnością o dodatkowej korzyści z zastosowania ocenianej interwencji w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem. Ogółem, dodatkowa korzyść ze stosowania apalutamidu z ADT u pacjentów z przerzutami odległymi (M1) i w dobrej sprawności ogólnej (ECOG/WHO 0-1 lub skala Karnofskyego  $\geq 70\%$ ) nie została udowodniona (IQWiG 2020). Produkt leczniczy Erleada nie jest aktualnie refundowany na terenie Niemiec w analizowanym wskazaniu (GKV 2020).

Eksperti nie rekomendują finansowania leku Erleada we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z ADT u dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC), z uwagi na brak formalnego wniosku złożonego przez Podmiot Odpowiedzialny (SMC 2021).

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

W leczeniu pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego zastosowanie znajduje terapia hormonalna mająca na celu zredukowanie stężenia androgenów w surowicy – ADT. Do niedawna ADT stanowiła złoty standard postępowania i stosowano tę terapię aż do momentu wytworzenia oporności na kastrację i przejścia w postać CRPC. Niezaspokojoną potrzebą pacjentów z mHSPC są terapie opóźniające moment pojawienia się oporności na hormonoterapię, a co za tym idzie – wydłużenie przeżycia całkowitego, wiele badań klinicznych w ostatnich latach skupiło się na analizie efektywności klinicznej leków powszechnie stosowanych w CRPC w zastosowaniu na wcześniejszych etapach (HSPC). Obiecujące wyniki uzyskano dla technologii należących do chemioterapii, jak docetaksel oraz leków anty-androgenowych (octan abirateronu, apalutamid, enzalutamid, octan cyproteronu). Wobec powyższego, eksperci towarzystw naukowych podkreślają korzyści z terapii skojarzonej z ADT w zależności od czynników ryzyka. Autorzy wytycznych SIOG, CCAFU oraz ASCO rekomendują połączenie ADT z octanem abirateronu, szczególnie w populacji chorych wysokiego ryzyka (*high-risk*). Z kolei, skojarzenie ADT z enzalutamidem jest przez większość towarzystw (CUA-CUOG, EAU/ESUR/EANM, APCCC, NCCN, ESMO) zalecane niezależnie od obciążenia chorobą przerzutową (*volume disease*).

Autorzy wszystkich wytycznych praktyki klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie terapii deprivacji androgenowej u wszystkich pacjentów z mHSPC, wśród której wyróżnia się możliwość leczenia agonistami i antagonistami LHRH, lekami anty-androgenowymi lub metodami chirurgicznymi.

W leczeniu pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego zastosowanie znajduje również skojarzenie ADT z chemioterapią. Według danych literaturowych pacjenci z tym rozpoznaniem mogą uzyskać korzyści z leczenia docetaksem. Przedmiotem wielu naukowych debat jest

określenie szczegółowej populacji pacjentów z mHSPC, u których zastosowanie docetakselu przyniesie największą korzyść w porównaniu do ryzyka związanego z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa chemioterapii. Dotychczas podkreślano, że docetaksel powinien być stosowany u pacjentów z największym obciążeniem chorobą przerzutową (*high-volume*), ponieważ zgodnie z wynikami badania *CHAARTED* w tej subpopulacji pacjentów odnotowano największą skuteczność (*Mottet 2018*). W treści zagranicznych rekomendacji odnaleźć można ponadto zalecenia mówiące, iż szczególnie w podgrupie chorych *low-volume* nie powinno oferować się docetakselu z uwagi na brak poprawy przeżycia w dwóch próbach klinicznych (*ECOG* oraz *GETUG-AFU 15*). Według ekspertów NCCN docetaksel może być rozważony u chorych z postacią *high-volume* i nie powinien być oferowany pacjentom z podgrupy LV z uwagi na brak udowodnionego wydłużenia przeżycia w powyższych badaniach (*NCCN 2.2021*). Autorzy ASCO wyróżniają możliwość leczenia docetakselem pacjentów z mHSPC, jednak jest to terapia dedykowana wyłącznie chorym z HV. W wytycznych w odniesieniu do możliwości leczenia docetakselem pacjentów LV wskazano, że nie jest to postępowanie rekomendowane, powołując się na wyniki z badań *CHARTEED* oraz *GE-TUG-AFU 15* (*ASCO 2021*). Niemniej uwzględnienie wyników analiz post-hoc z badania *STAMPEDE* wskazuje na skuteczność docetakselu bez względu na obciążenie przerzutami co prowadzi do zaleceń jego stosowania u wszystkich chorych, u których nie występują przeciwwskazania (*EAU/ESUR/EANM 2021*).

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia refundacją w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego objęte są zaawansowane technologie lekowe (octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223) jednak są one przeznaczone do leczenia postaci CRPC. W terapii chorych z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego finansowaniem ze środków publicznych objęte są tylko niektóre terapie zaliczane do ADT. Refundacja dotyczy gosereliny, leuproreliny, triptoreliny, degareliksu, flutamidu oraz octanu cyproteronu. Ponadto, z katalogu chemioterapii refundacją w leczeniu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego objętą są również bikalutamid i docetaksel (*MZ 18/02/2021*). Jeśli chodzi o bikalutamid, to jego stosowanie w ramach ADT ograniczone jest do krótkotrwałego podawania na początku terapii, celem uniknięcia zaostrzeń objawów w trakcie terapii LHRH agonistami i tak też był on stosowany w badaniu *TITAN*. Mimo więc, iż teoretycznie lek ten stanowi potencjalny komparator dla apalutamidu jako element ADT, w praktyce dołączenie apalutamidu do ADT następuje już po zakończeniu tej krótkiej, wstępnej terapii bikalutamidem.

Podsumowując, uwzględniając rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce wśród komparatorów dla ocenianej interwencji należy uwzględnić

wszystkie finansowane ze środków publicznych terapie ADT. Pomimo finansowania w warunkach polskich docetakselu w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego nie został on uwzględniony w ramach komparatorów dla apalutamidu. Powyższą decyzję tłumaczy się brakiem rekomendacji polskiego towarzystwa dotyczącej słuszności stosowania docetakselu w leczeniu pacjentów z rakiem wrażliwym na hormonoterapię (*Stelmach 2013*). Ponadto, na arenie zagranicznej i międzynarodowej zalecenia dotyczące stosowania docetakselu w większości dotyczą leczenia pacjentów z niewielką liczbą przerzutów kostnych, bez przerzutów trzewnych (w przybliżeniu odpowiadającej populacji *low-volume*). W oparciu o próby kliniczne *ECOG* i *GETUG-AFU 15* towarzystwo NCCN podkreśliło, że docetaksel nie powinien być oferowany pacjentom z postacią LV z uwagi na brak wydłużenia przeżycia. Podobne wnioski przedstawiono w rekomendacjach ASCO, gdzie docetaksel zalecano wyłącznie pacjentom z postacią HV, podkreślając brak korzyści w zakresie OS w próbach klinicznych *CHAARTED* i *GETUG-AFU 15* w odniesieniu do efektywności klinicznej docetakselu wśród chorych z postacią LV. Jedynie EAU wskazuje na możliwość jego zastosowania bez względu na obciążenie przerzutami.

Wobec powyższego docetaksel nie został uznany jako komparator dla ocenianej interwencji. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie doboru komparatorów dla produktu leczniczego Erleada (apalutamid). Jako komparatory wybrano leki stosowane w ramach terapii deprivacji androgenów ADT (oraz ewentualnie placebo w badaniach prowadzonych z zaślepieniem).

Tabela 44. Dobór komparatorów dla produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu mHSPC.

	LEK	KOMPARATOR DLA APA	Uwagi	
Agoniści LHRH	Goserelina	TAK		
	Leuprorelina	TAK		
	Triptorelina	TAK		
Antagoniści LHRH	Histrelina	NIE	Brak refundacji w warunkach polskich <sup>^</sup>	
	Degarelik	TAK		
Anty-androgeny	Niesteroi-	Bikalutamid	TAK	
		Flutamid	TAK	
		Nilutamid	NIE	Brak refundacji w warunkach polskich <sup>^</sup>
		Enzalutamid	NIE	Brak refundacji w warunkach polskich <sup>^</sup>
		Darolutamid	NIE	Brak refundacji w warunkach polskich <sup>^</sup>
Steroidowe	Octan abirateronu	NIE	Brak refundacji w warunkach polskich <sup>^</sup>	
	Octan cyproteronu	TAK		
Chemioterapia	Docetaksel	NIE	Refundowany w warunkach polskich w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego. Niezalecany przez polskie towarzystwo do stosowania w leczeniu HSPC.	

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

LEK	KOMPARATOR DLA APA	Uwagi
		Wskazywany przez większość wytycznych u pacjentów z wysokim obciążeniem przerzutami. Niejednoznaczne miejsce w leczeniu postaci LV w większości wytycznych praktyki klinicznej zagranicznych towarzystw. Wskazany u pacjentów bez względu na obciążenie przerzutami jedynie przez EAU. Brak możliwości jego zastosowania zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego*
	Kabazytaksel	NIE
Radiofarmaceutyki	Dichlorek Radu	NIE

^ w analizowanym wskazaniu;

\* wnioskowany program lekowy zakłada konieczność spełnienia kryterium: „stosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie”.

## 8 Dobór punktów końcowych

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

„Złotym standardem” oceny terapii onkologicznych jest ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*). Zarówno EMA jak i FDA wskazują, że parametr OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jest to punkt końcowy, którego pełna ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia ze względu na oczekiwane długie przeżycia chorych, co wymagałoby długiego okresu obserwacji w badaniu. Wobec powyższego wśród pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych dla nowych leków przeciwnowotworowych analizuje się również takie punkty końcowe jak przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*). Ze względu na specyfikę analizowanej jednostki chorobowej w ramach drugorzędowych punktów końcowych można uwzględnić parametry typowo związane z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego, z obecnością przerzutów kostnych, np. czas do progresji bólu oceniany w kwestionariuszu BPI-SF, czas do przewlekłego stosowania opioidów, czas do powikłań kostnych (SREs), a także czas do rozpoczęcia leczenia chemioterapią, czas do pojawienia się toksyczności chemioterapii czy czas do progresji PSA.

Eksperti EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), które umożliwiają pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia na chorego, uwzględniając jego perspektywę i postrzeganie choroby (EMA 2017). W ramach oceny jakości życia chorych można uwzględnić poniższe kwestionariusze dedykowane danej jednostce chorobowej, dotyczące ogólnej oceny jakości życia, jak również dotyczące objawów bólowych często związanych z przerzutami do kości (opis skal w rozdziale 10.1):

- FACT-P (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*)
- EuroQoL 5D-5L
- BPI (z ang. *Brief Pain Inventory*)
- BPI-SF (z ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*)

Biorąc pod uwagę ocenę innowacyjnego leku w populacji pacjentów z chorobą w stadium rozsiałym szczególną uwagę należy poświęcić ocenie bezpieczeństwa.

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię (mCSPC), w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT), [REDACTED]. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (Higgins 2020).

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

Tabela 45. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza oraz występowanie przerzutów odległych (minimum jednego przerzutu do kości w badaniu scyntygraficznym) – przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię (mCSPC);</li> <li>• stadium wrażliwości na hormonoterapię oraz prowadzenie supresji androgenowej, ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stwierdzenie niewrażliwości na hormonoterapię (oporności na kastrację)</li> <li>• Brak obecności przerzutów odległych lub brak co najmniej jednego potwierdzonego przerzutu do kości</li> <li>• Dopuszczano badania włączające także pacjentów z obecnością przerzutów do narządów mięszzowych (towarzyszących przerzutom do kości) – pod warunkiem wyróżnienia podgrupy bez przerzutów mięszzowych</li> <li>• Dopuszczano badania prowadzone w populacji ogólnej, bez uwzględnienia kryterium braku wskazań klinicznych do zastosowania chemioterapii, poszukując następnie wyników w podgrupach</li> </ul>



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata w ramach leczenia, o ile leczenie zostało ukończone co najmniej rok wcześniej;</li> <li>dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie docetakselu w leczeniu choroby przerzutowej (maksymalnie do 6 cykli), pod warunkiem braku progresji choroby;</li> <li>stan sprawności 0-2 według klasyfikacji WHO;</li> <li>wiek powyżej 18. roku życia.</li> </ul>	<p>reprezentujących pacjentów, u których stosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie</p>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>apalutamid (APA) – 240 mg/d doustnie z terapią supresji androgenowej (ADT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne terapie lub dawkowanie niewłaściwe z zarejestrowanym w ChPL</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapia supresji androgenowej (ADT) (+/- placebo celem zaślepienia apalutamidu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne terapie lub dawkowanie niewłaściwe z zarejestrowanym w ChPL</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)</li> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression free survival</i>)</li> <li>Czas do pogorszenia bólu (ang. <i>time to pain progression</i>)</li> <li>Czas do przewlekłego stosowania opioidów (ang. <i>time to chronic opioid use</i>)</li> <li>Czas do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE, z ang. <i>time to skeletal-related event</i>)</li> <li>Czas do progresji PSA (TTPP, z ang. <i>time to PSA progression</i>)</li> <li>Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)</li> <li>Czas do progresji objawowej progresji miejscowej (ang. <i>time to symptomatic local progression</i>)</li> <li>Jakości życia zależna od zdrowia (HRQoL) na podstawie punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROS, z ang. <i>patient-reported outcomes</i>)</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Farmakokinetyka/farmakodynamika</li> <li>Ocena czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez, badania pragmatyczne oraz prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – opublikowane w pełnym tekście lub streszczenia doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych informacji do włączonych badań pełnotekstowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opis przypadków</li> <li>Doniesienia konferencyjne poprzedzające artykuł pełnotekstowy, nie zawierające nowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej</li> <li>Doniesienia konferencyjne dotyczące prób klinicznych nieopublikowanych w pełnym tekście</li> </ul>

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

## 9.2 Analiza ekonomiczna

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

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Erleada w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego

przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne

składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

## 10 Załączniki

### 10.1 Skale

#### 10.1.1 Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate questionnaire

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

#### 10.1.2 EuroQoL 5-Dimensions 5-Levels questionnaire

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS). Część kwestionariusza badająca stan zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), zwykłą działalność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie. Jest to zasadnicza część narzędzia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia. Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być

wykorzystana w ocenach ekonomicznych jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1. Wartości użyteczności (HUI, z ang. *health utility index*) określane za pomocą skali EQ-5D wyliczane są na podstawie części głównej kwestionariusza i przyjmują wartości od -1 (najgorszy z możliwych stan zdrowia) do 1 (najlepszy z możliwych stan zdrowia), gdzie 0 oznacza zgon (Saad 2018).

### 10.1.3 Brief Pain Inventory

Kwestionariusz BPI (z ang. *Brief Pain Inventory*) służy do oceny nasilenia dolegliwości bólowych oraz wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie. Narzędzie znajduje zastosowanie wśród pacjentów z rozpoznaniem przewlekłych chorób przebiegających z dolegliwościami bólowymi, jak np. choroby nowotworowe i osteoartropatie lub ostrych stanów jak ból pooperacyjny. W kwestionariuszu ocenie podlega nasilenie bólu, wpływ bólu na codzienną aktywność, lokalizacja dolegliwości, zastosowane leki przeciwbólowe oraz ich skuteczność w ciągu ostatnich 24 godzin i ostatniego tygodnia. Kwestionariusz BPI jest również dostępny w skróconej formie – BPI-SF (z ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*), która nie zawiera szczegółowego opisu poszczególnych składowych (MD Anderson Cancer Center 2020).

## 10.2 Klasyfikacje siły zaleceń w odnalezionych

### 10.2.1 American Urological Association/American Society for Radiation/Society for Urologic Oncology

Tabela 46. Siła rekomendacji (AUA/ASTRO/SUO 2021).

AUA kategoria dowodów	stopień GRADE	Definicja
A	Wysoki	Autorzy są bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu
B	Umiarkowany	Autorzy są umiarkowanie pewni oszacowanego efektu Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje ryzyko, że jest istotnie inny
C	Niski	Pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona Prawdziwy efekt może być istotnie różny od oszacowanego
	Bardzo niski	Bardzo mała pewność co do oszacowanego efektu Prawdziwy efekt prawdopodobnie jest istotnie różny od oszacowanego

Tabela 47. Poziom dowodów naukowych (AUA/ASTRO/SUO 2021).

Poziom dowodów	A (wysoka pewność)	B (umiarkowana pewność)	C (niska pewność)
<b>rekomendacja silna</b> (istotne korzyści lub szkody)	korzyści > ryzyko/obciążenie (lub odwrotnie) istotne korzyści (lub szkody)	korzyści > ryzyko/obciążenie (lub odwrotnie) istotne korzyści (lub szkody)	korzyści > ryzyko/obciążenie (lub odwrotnie) korzyści (szkody) wydają się istotne

Poziom dowodów	A (wysoka pewność)	B (umiarkowana pewność)	C (niska pewność)
	dotyczy większości pacjentów w większości okolicznościach, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią pewności dowodów	dotyczy większości pacjentów w większości okolicznościach, ale lepsze dowody kliniczne mogą zmienić pewność tych dowodów	dotyczy większości pacjentów w większości okolicznościach ale lepsze dowody kliniczne prawdopodobnie zmienią pewność tych dowodów (rzadko stosowane w kontekście rekomendacji silnej)
<b>rekomendacja umiarkowana</b> (umiarkowane korzyści lub szkody)	korzyści > ryzyko/obciążenie (lub odwrotnie) umiarkowane korzyści (szkody) dotyczy większości pacjentów w większości okolicznościach, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią pewności dowodów	korzyści > ryzyko/obciążenie (lub odwrotnie) umiarkowane korzyści (szkody) dotyczy większości pacjentów w większości okolicznościach, a przyszłe badania mogą zmienić pewność dowodów	korzyści > ryzyko/obciążenie (lub odwrotnie) korzyści/szkody wydają się być umiarkowane dotyczy większości pacjentów w większości okolicznościach, a przyszłe badania prawdopodobnie zmienią pewność dowodów
<b>rekomendacja warunkowa</b> (korzyści lub szkody porównywalne do innych opcji terapeutycznych)	korzyści = ryzyko/obciążenie najlepsza aktywność zależy od indywidualnych cech pacjenta przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią pewności dowodów	korzyści = ryzyko/obciążenie najlepsza aktywność wydaje się zależeć od indywidualnych cech pacjenta lepsze doniesienia mogą zmienić pewność dowodów	równowaga pomiędzy korzyściami i ryzykiem/obciążeniem nie jest jasna korzyści (szkody) są porównywalne do innych opcji terapeutycznych alternatywne strategie mogą być równie uzasadnione lepsze doniesienia wpłyną na pewność poziomu dowodów
<b>zasada kliniczna</b>	oświadczenie dotyczące opieki zdrowotnej, które zostało powszechnie uzgodnione przez urologów lub innych klinicystów, dla których mogą, ale nie muszą istnieć dowody naukowe w literaturze medycznej		
<b>opinia eksperta</b>	oświadczenie opracowane przez konsensus panelu ekspertów w oparciu do kliniczne wykształcenie, doświadczenie, wiedzę i opinię członków, dla których mogą, ale nie muszą istnieć dowody naukowe w literaturze medycznej		

## 10.2.2 National Comprehensive Cancer Network

Tabela 48. Klasyfikacja siły zaleceń wytycznych klinicznych (NCCN 2.2021).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	
Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (NCCN Categories of Evidence and Consensus)	
1	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2A	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
3	Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe
Kategorie preferencji (NCCN Categories of Preference)	

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	
Interwencja preferowana	Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej
Inna rekomendowana interwencja	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo
Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach	Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)
Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe	

### 10.2.1 Polskie Towarzystwo Urologiczne

Tabela 49. Klasyfikacja siły zaleceń wytycznych klinicznych (PTU 2011).

Poziom	Rodzaj dowodu
1a	Dowód uzyskany z metaanalizy badań randomizowanych
1b	Dowód uzyskany na podstawie przynajmniej jednego badania randomizowanego
2a	Dowód uzyskany na podstawie jednego prawidłowo zaprojektowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji
2b	Dowód uzyskany na podstawie przynajmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania innego typu, <i>quasi</i> -eksperymentalnego
3	Dowód uzyskany na podstawie prawidłowo zaprojektowanego niedoświadczalnego badania, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji czy przypadki kliniczne
4	Dowód oparty na raporcie komitetu ekspertów bądź opinii lub doświadczeń klinicznych wybitnych autorytetów naukowych

Tabela 50. Stopień zaleceń (PTU 2011).

Stopień	Siła zaleceń
A	Oparte na badaniach klinicznych dobrej jakości i zawartości, zawierające konkretne zalecenia i przynajmniej jedno badanie randomizowane
B	Oparte na prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych, ale bez badań randomizowanych
C	Stworzone mimo braku dobrej jakości badań klinicznych

### 10.2.2 European Association of Urology

Tabela 51. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych EAU/ESUR/EANM (EAU/ESUR/EANM 2021).

Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
1a dowody pochodzące z meta-analiz lub randomizowanych badań	A – rekomendacja oparta na podstawie badań klinicznych wysokiej jakości i spójnych, odnoszących się do konkretnych
1b dowody pochodzące z ≥ 1 badania randomizowanego	



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

Aby umożliwić przejrzystą ocenę tego, w jaki sposób opracowano dane oświadczenie z rekomendacji, w 2018 roku wprowadzono modyfikację oceny siły zaleceń. Dla każdego zalecenia w ramach wytycznych zostanie przedstawiona tabela tzw. podsumowania dowodów (SOE, z ang. *summary of evidence*), która uwzględni szereg kluczowych aspektów:

1. Całościową jakość dowodów dotyczących rekomendacji
2. Wielkość efektu (indywidualna lub łączona)
3. Pewność wyników (precyzja, spójność, heterogeniczność i inne czynniki statystyczne lub związane z badaniem)
4. Równowaga pomiędzy wynikami oczekiwanymi i niepożądanymi
5. Wpływ preferencji pacjenta na interwencję
6. Pewność wartości i preferencji pacjenta

W trakcie oceny siły rekomendacji panel ekspertów posługuje się tymi elementami w celu zdefiniowania siły każdej z rekomendacji. Siła poszczególnych zaleceń będzie przedstawiana za pomocą dwóch określeń – *strong* (SILNA) oraz *weak* (SŁABA) (EAU 2017).

## 10.2.1 European Society for Medical Oncology (ESMO)

Tabela 52. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych ESMO (ESMO 2020).

LoE, poziom dowodów (z ang. <i>level of evidence</i> )	GoR, siła zalecenia (z ang. <i>grade of recommendation</i> )
I dowody z co najmniej jednego dużego badania RCT wysokiej jakości lub meta-analiza prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez heterogeniczności	A silne dowody wskazujące na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja
II małe badanie RCT lub duże badania RCT z podejrzeniem błędu (niska jakość metodologiczna) lub meta-analiza takich badań lub badania z istotną heterogenicznością	B silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, zalecenie rekomendowane

LoE, poziom dowodów (z ang. <i>level of evidence</i> )		GoR, siła zalecenia (z ang. <i>grade of recommendation</i> )
III	prospektywne badaniu kohortowe	C niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka terapii (zdarzeń niepożądanych, kosztów itd.), terapia opcjonalna
IV	retrospektywne badaniu kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	D umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane, terapia nierekomendowana
V	badaniu bez grupy kontrolne, opis przypadków, opinie ekspertów	E silne dowody przeciwko skuteczności lub zdarzenia niepożądane, terapia niedozwolona

### 10.2.1 Japanese Urological Association (JUA)

Tabela 53. Klasyfikacja rekomendacji opracowanych w wytycznych JUA (JUA 2017).

Siła rekomendacji	Definicja
A	Zastosowanie rekomendacji jest bardzo zalecane na podstawie silnych dowodów naukowych
B	Zastosowanie rekomendacji jest zalecane na podstawie dowodów naukowych
C1	Zastosowanie rekomendacji jest zalecane, ale dowody naukowe nie są dostępne
C2	Zastosowanie rekomendacji nie jest zalecane ze względu na brak dowodów naukowych
D	Zastosowanie rekomendacji nie jest zalecane

### 10.2.1 Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)

Tabela 54. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych SEOM (SEOM 2018).

LoE, poziom dowodów (z ang. <i>level of evidence</i> )		GoR, siła zalecenia (z ang. <i>grade of recommendation</i> )
I	dowody z co najmniej jednego dużego badania RCT wysokiej jakości lub meta-analiza prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez heterogeniczności	A silne dowody wskazujące na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja
II	małe badanie RCT lub duże badania RCT z podejrzeniem błędu (niska jakość metodologiczna) lub meta-analiza takich badań lub badania z istotną heterogenicznością	B silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, zalecenie rekomendowane
III	prospektywne badaniu kohortowe	C niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka terapii (zdarzeń niepożądanych, kosztów itd.), terapia opcjonalna
IV	retrospektywne badaniu kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	D umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane, terapia nierekomendowana
V	badaniu bez grupy kontrolne, opis przypadków, opinie ekspertów	E silne dowody przeciwko skuteczności lub zdarzenia niepożądane, terapia niedozwolona

### 10.2.1 Committee for Cancer of the French Association of Urology (CCAFU)

Tabela 55. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych CCAFU (CCAFU 2020).

Rekomendacja	Siła zaleceń
Wysoki poziom dowodów; Silna rekomendacja	A
Umiarkowany (z fr. <i>robuste</i> ) poziom dowodów; Solidna (z fr. <i>solide</i> ) rekomendacja	B
Niski poziom dowodów, opinie ekspertów	C

### 10.3 Opis komparatora – Reseligo (goserelina)

Goserelina jest dostępna w postaci produktów leczniczych: Reseligo, Xanderla, Xanderla LA, Zoladex i Zoladex LA. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Reseligo z dnia 13 marca 2020 r. (*ChPL Reseligo 2020*).

Tabela 56. Opis komparatora – Reseligo (goserelina).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Alvogen IPCo S.à.r.l. 5 Rue Heienhaff L-1736 Senningerberg Luksemburg
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 22925
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.12.2015. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: bd.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	13.03.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Analogi hormonów uwalniających gonadotropinę
	Kod ATC	L02AE03
	Dostępne preparaty	Reseligo, 3,6 mg, implant w ampułko-strzykawce Reseligo, 10,8 mg, implant w ampułko-strzykawce
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Goserelina (D-Ser(But)<sub>6</sub> Azgly<sub>10</sub> LHRH) jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny (LHRH). Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i spadku stężenia estradiolu w surowicy u kobiet. Działanie to jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn i stężenia estradiolu w surowicy u kobiet. U mężczyzn, po upływie około 21 dni od pierwszego wstrzyknięcia produktu o przedłużonym uwalnianiu, stężenia testosteronu zmniejszały się do wartości charakterystycznych dla stanu kastracji. Supresja utrzymuje się podczas ciągłego leczenia z powtarzaniem dawki co 28 dni. Prowadzi to do regresji guza gruczołu krokowego i poprawy objawów u większości pacjentów. Porównawcze badania kliniczne wykazały, że goserelina stosowana w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego dawała wyniki podobne pod względem czasu przeżycia do wyników uzyskiwanych metodą kastracji chirurgicznej. W połączonej analizie 2 prób kontrolowanych z randomizacją, w których porównywano bikalutamid 150 mg w monoterapii z kastracją (przeważnie przez zastosowanie gosereliny), nie stwierdzono znaczących różnic pod względem całkowitego czasu przeżycia między pacjentami leczonymi bikalutamidem i pacjentami leczonymi metodą kastracji hormonalnej (ryzyko względne = 1,05 [CI 0,81-1,36]) w przebiegu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Jednak nie udało się ustalić równoważności obu metod leczenia w sposób statystycznie jednoznaczny. W badaniach porównawczych wykazano poprawę czasu przeżycia bez objawów choroby i całkowitego czasu przeżycia po zastosowaniu gosereliny w leczeniu uzupełniającym po radioterapii u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – miejscowym o dużym ryzyku nawrotu (T1-T2 i PSA co najmniej 10 ng/ml lub z wynikiem co najmniej 7 w skali Gleasona) lub miejscowo zaawansowanym (T3-T4). Nie określono optymalnego czasu trwania leczenia uzupełniającego: badanie porównawcze wykazało, że trwające 3 lata leczenie uzupełniające gosereliną daje znaczącą poprawę czasu przeżycia w porównaniu z samą radioterapią. Wykazano, że goserelina stosowana w leczeniu neoadjuwantowym – przed radioterapią – poprawiała czas przeżycia bez objawów choroby u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego – miejscowym o dużym ryzyku nawrotu lub miejscowo zaawansowanym. Po zabiegu prostatektomii u pacjentów, u których stwierdzono rozsiew nowotworu wykraczający poza torebkę gruczołu, leczenie uzupełniające gosereliną może poprawić czas przeżycia bez objawów choroby, ale istotną poprawę czasu przeżycia obserwuje się tylko wtedy, gdy u pacjenta stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych podczas operacji. Pacjentów z chorobą zaawansowaną, ustaloną na podstawie wyniku badania histopatologicznego, można zakwalifikować do leczenia uzupełniającego gosereliną, jeśli występują u nich dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak PSA co najmniej 10 ng/ml lub wynik co najmniej 7 w skali Gleasona. Brak jest dowodów na poprawę wyników klinicznych po zastosowaniu gosereliny jako leczenia neoadjuwantowego przed radykalną prostatektomią. U kobiet, stężenia estradiolu w surowicy zmniejszają się po upływie około 21 dni po pierwszym wstrzyknięciu produktu o przedłużonym uwalnianiu. Supresję utrzymuje się przez powtarzanie dawki co 28 dni, a stężenie estradiolu jest porównywalne ze stężeniem występującym u kobiet po menopauzie. Supresja powoduje odpowiedź na leczenie w przypadku zależnych od hormonów zaawansowanych raków piersi, włókniaków macicy, endometriozy i rozwoju pęcherzyków jajnikowych. U większości pacjentek supresja prowadzi do ścięczenia endometrium i zatrzymania miesiączkowania. Podczas leczenia analogami LHRH u pacjentek może wystąpić menopauza. W rzadkich przypadkach u niektórych kobiet miesiączki nie powracają po zaprzestaniu leczenia. Wykazano, że goserelina w połączeniu z preparatami żelaza powoduje zatrzymanie miesiączkowania oraz poprawia stężenie hemoglobiny i innych parametrów hematologicznych u kobiet z włókniakami macicy i niedokrwistością. W wyniku leczenia skojarzonego uzyskiwano stężenia hemoglobiny większe o 1 g/dl w porównaniu z wartościami osiąganymi po zastosowaniu tylko preparatów żelaza.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

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

**Wskazanie**

znaczenie i nie wymaga dostosowania dawki w tej grupie pacjentów. Nie występują znaczące zmiany w farmakokinetyce u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Leczenie raka gruczołu krokowego, w następujących przypadkach:

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

**Dawkowanie**Dorośli

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

Populacja pediatryczna

Produkt Reseligo nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

**Sposób podawania****Dawkowanie i sposób podawania**

<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Produkt Reseligo jest przeznaczony do podawania drogą podskórną. Zalecenia dotyczące prawidłowego sposobu podawania produktu Reseligo, znajdują się w instrukcji umieszczonej na wewnętrznej stronie tekturowego pudełka.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>Ciąża i karmienie piersią</p> <p>U pacjentów leczonych analogami GnRH takimi jak goserelina występuje zwiększone ryzyko incydentów depresji (również o znacznym nasileniu). Pacjentów należy poinformować o takim zagrożeniu i podjąć odpowiednie leczenie w przypadku wystąpienia objawów. Leczenie przeciwandrogenowe może powodować wydłużenie odstępu QT.</p> <p>U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdza się obecność czynników ryzyka dla wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT, przed rozpoczęciem stosowania produktu Reseligo lekarz powinien ocenić stosunek korzyści i ryzyka, z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia <i>torsades de pointes</i>.</p> <p>Zgłaszano przypadki odczynów w miejscu podania, w tym ból, krwaki, krwotok oraz uszkodzenia naczyń krwionośnych. Należy obserwować pacjentów, u których wystąpiły takie zdarzenia w celu wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia do jamy brzusznej. W bardzo rzadkich przypadkach, błąd w sposobie podania prowadził do uszkodzenia naczyń krwionośnych oraz wstrząsu krwotocznego wymagającego przetoczenia krwi oraz interwencji chirurgicznej.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność w trakcie podawania produktu Reseligo u pacjentów z niskim współczynnikiem BMI (ang. <i>Body Mass Index</i>, BMI) i (lub) i otrzymujących leki przeciwzakrzepowe.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p><b>Mężczyźni</b></p> <p>U mężczyzn, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niedrożności moczowodów lub ucisku rdzenia kręgowego, decyzję o zastosowaniu gosereliny należy rozważyć ze szczególną ostrożnością, a podczas pierwszego miesiąca leczenia zapewnić ścisłą kontrolę. Jeśli istnieje lub wystąpi ucisk rdzenia kręgowego lub zaburzenia czynności nerek spowodowane niedrożnością moczowodów, należy zastosować odpowiednie standardowe leczenie tych powikłań.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie antyandrogeny (np. octanu cyproteronu w dawce 300 mg na dobę przez trzy dni przed rozpoczęciem i trzy tygodnie po rozpoczęciu leczenia gosereliną). Stwierdzono, że takie postępowanie zapobiega możliwym skutkom zwiększonego stężenia testosteronu w surowicy, które występuje na początku leczenia analogami LHRH.</p> <p>Stosowanie analogów LHRH może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Z wstępnych danych wynika, że u mężczyzn stosowanie bisfosfonianu podczas leczenia analogiem LHRH może zmniejszać utratę gęstości mineralnej kości. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka dla osteoporozy (np. przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie tytoniu, długotrwałe stosowanie leków przeciwpadaczkowych lub kortykosteroidów, występowanie osteoporozy w rodzinie).</p> <p>Należy starannie kontrolować pacjentów z rozpoznaną depresją i pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>U mężczyzn przyjmujących analogi LHRH obserwowano zmniejszoną tolerancję glukozy. Może to świadczyć o cukrzycy lub o zmniejszeniu kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą. Dlatego należy rozważyć konieczność kontrolowania stężenia glukozy we krwi. W badaniu farmakoepidemiologicznym dotyczącym stosowania agonistów LHRH w leczeniu raka gruczołu krokowego obserwowano zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Ryzyko tych powikłań jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania antyandrogenów.</p>

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

### 10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Reseligo, Xanderla, Xanderla LA, Zoladex i Zoladex LA (goserelina) są refundowane w warunkach polskich w ramach listy aptecznej (MZ 18/02/2021).

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



## 10.4 Opis komparatora – Eligard (leuprorelina)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Eligard z dnia 16 sierpnia 2020 r. (*ChPL Eligard 2020*).

Tabela 57. Opis komparatora – Eligard (leuprorelina).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Astellas Pharma Sp. z o.o. ul. Osmańska 14 02-823 Warszawa Polska
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	11422 11423 14300
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 kwietnia 2005 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 czerwca 2012
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	16 sierpnia 2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH)
	Kod ATC	L02A E02
	Dostępne preparaty	Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Eligard 45,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Mechanizm działania</b> Octan leuproreliny jest syntetycznym nonapeptydem, agonistą naturalnie występującego hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Agonista ten, podawany ciągle, hamuje wydzielanie gonadotropiny przez przysadkę i hamuje steroidogenezę w jądrach u mężczyzn. Działanie to przemija

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

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 pacjentów. Podanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężenia krążącej luteotropiny (LH) i folikulotropiny (FSH), prowadząc do przemijającego zwiększenia stężenia steroidów gonadowych, testosteronu i dihydrotestosteronu u mężczyzn. Dalsze podawanie octanu leuproreliny powoduje zmniejszenie stężenia LH i FSH. U mężczyzn stężenie testosteronu zmniejsza się poniżej progu kastracyjnego ( $\leq 50$  ng/dl). To zmniejszenie stężenia obserwuje się w ciągu trzech do pięciu tygodni po rozpoczęciu leczenia. Stężenie testosteronu po sześciu miesiącach leczenia wynosi średnio 10,1 ( $\pm 0,7$ ) ng/dl i jest porównywalne do stężenia po obustronnej orchidektomii. U wszystkich pacjentów przyjmujących pełną dawkę 22,5 mg octanu leuproreliny w kluczowym badaniu klinicznym (ang. *pivotal study*) po 5 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy do wartości kastracyjnych; w 28. dniu leczenia wartości te stwierdzono u 99%. U przeważającej większości chorych stężenie testosteronu było mniejsze niż 20 ng/dl; dotychczas nie wykazano jednak wszystkich korzyści, wynikających z tak istotnego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy. Stężenie PSA po sześciu miesiącach zmniejszyło się o 98%.

W badaniach długoterminowych wykazano, że podczas dalszej terapii stężenie testosteronu utrzymuje się poniżej wartości kastracyjnych do siedmiu lat i, prawdopodobnie, nigdy się nie zwiększa.

W badaniach klinicznych nie oceniano bezpośrednio wielkości guzów, jednak obserwowano korzystną pośrednią kliniczną odpowiedź na leczenie produktem Eligard 22,5 mg w postaci zmniejszenia stężenia PSA średnio o 98%.

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy udział wzięło 970 pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (głównie pacjenci z grupy o stopniu zaawansowania T2c-T4 oraz niewielu T1c do T2b z patologicznym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych). 483 pacjentów przydzielono do grupy poddanej krótkotrwałej supresji androgenowej (6 miesięcy) w połączeniu z radioterapią, a 487 pacjentów poddano długotrwałemu leczeniu (3 lata) w połączeniu z radioterapią. Przeprowadzono analizę równoważności (ang. *non-inferiority*), porównując skuteczność radioterapii w połączeniu z leczeniem agonistą GnRH (tryptorelina lub goserelina) jednoczesnym i adjuwantowym krótkotrwałym oraz jednoczesnym i adjuwantowym długotrwałym. Ogólna śmiertelność w okresie 5-letnim wyniosła odpowiednio 19,0% i 15,2% w grupie krótkotrwałego i długotrwałego leczenia. Obserwowany współczynnik ryzyka wynosił 1,42 (jednostronny górny przedział ufności CI 95,71%: 1,79 lub dwustronny przedział ufności CI 95,71%: 1,09 i 1,85 ( $p=0,65$  dla równoważności)) co wskazuje, że połączenie radioterapii i 6-ciu miesięcy supresji androgenowej zapewnia gorsze przeżycie w porównaniu do radioterapii połączonej z 3-letnią supresją androgenową. Ogólne przeżycie po 5 latach przy długotrwałym leczeniu i krótkotrwałym leczeniu wynosiło odpowiednio 84,8% i 81,0%. Ogólna jakość życia mierzona przy pomocy QLQ-C30 nie różniła się znacząco pomiędzy dwoma grupami ( $p=0,37$ ). Wyniki są zdominowane przez populację pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym.

Dowody dla wskazania w leczeniu raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego oparte są na opublikowanych badaniach dotyczących stosowania radioterapii w połączeniu z analogami GnRH, w tym z octanem leuproreliny. Przeanalizowano dane kliniczne z pięciu opublikowanych badań (*EORTC 22863*, *RTOG 85-31*, *RTOG 92-02*, *RTOG 8610* i *D'Amico et al.*, *JAMA*, 2004). Wszystkie wykazały korzyści z jednoczesnego stosowania analogu GnRH i radioterapii. W opublikowanych badaniach nie możliwe było jednoznaczne zróżnicowanie poszczególnych populacji dla wskazania w leczeniu raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego i w leczeniu raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego.

Dane kliniczne wskazują, że radioterapia a następnie 3-letnia supresja androgenowa jest lepsza niż radioterapia a następnie 6-miesięczna supresja androgenowa. W wytycznych medycznych zalecana długość supresji androgenowej u pacjentów o stopniu zaawansowania T3-T4 otrzymujących radioterapię wynosi od 2 do 3 lat.

	<p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><i>Wchłanianie</i></p> <p>U pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego średnie stężenie leuproreliny w surowicy po pierwszym podaniu zwiększa się do 127 ng/ml po 4,6 godz. (<math>C_{max}</math>) od wstrzyknięcia. Po początkowym zwiększeniu stężenia leuproreliny po każdym ze wstrzyknięć (faza <i>plateau</i> jest osiągnięta po upływie 3- 84 dni od wstrzyknięcia), stężenia w surowicy pozostają względnie niezmienione (0,2-2 ng/ml). Nie ma dowodów na kumulowanie się leku po wielokrotnym podaniu.</p> <p><i>Dystrybucja</i></p> <p>Po podaniu octanu leuproreliny zdrowym ochotnikom, w szybkim jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym, jej średnia objętość dystrybucji po osiągnięciu stałego stężenia w osoczu wynosiła 27 litrów. Wiązanie z białkami osocza w warunkach <i>in vitro</i> wynosiło od 43% do 49%.</p> <p><i>Eliminacja</i></p> <p>Po szybkim jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym 1 mg octanu leuproreliny zdrowym ochotnikom średnia wartość klirensu ogólnoustrojowego wyniosła 8,34 l/godz., a końcowy okres połowicznej eliminacji około 3 godzin, na podstawie oceny w modelu dwukompartamentowym.</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących wydalania produktu Eligard 22,5 mg.</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu ustrojowego produktu Eligard 22,5 mg.</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p>Eligard 22,5 mg jest wskazany w leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz, w połączeniu z radioterapią, w leczeniu hormonozależnego raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego i hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p><i>Dorośli mężczyźni</i></p> <p>Eligard stosuje się w postaci podskórnego wstrzyknięcia co trzy miesiące. Po wstrzyknięciu roztworu tworzy się stały rezerwuar produktu leczniczego, co zapewnia ciągłe uwalnianie octanu leuproreliny przez trzy miesiące.</p> <p>Z reguły terapia zaawansowanej postaci raka gruczołu krokowego produktem Eligard jest długotrwała i nie należy jej przerywać z chwilą uzyskania remisji lub poprawy.</p> <p>Eligard może być stosowany w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym w połączeniu z radioterapią w przypadku raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego oraz miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego.</p> <p>Odpowiedź na leczenie produktem Eligard należy monitorować za pomocą oceny stanu klinicznego i pomiaru stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSA) w surowicy krwi. W badaniach klinicznych wykazano, że u większości pacjentów niepoddanych wcześniej orchidektomii stężenie testosteronu zwiększało się podczas pierwszych 3 dni leczenia, by następnie zmniejszyć się w ciągu 3 do 4 tygodni do wartości mniejszych niż po kastracji chirurgicznej. Po osiągnięciu wartości kastracyjnych, utrzymywały się one tak długo, jak długo stosowano leczenie (częstość występowania przełomów testosteronowych była mniejsza niż 1%). Jeżeli odpowiedź pacjenta na leczenie jest mniejsza niż oczekiwana, zaleca się potwierdzenie, czy stężenia testosteronu w surowicy zmniejszyły się do poziomu wartości kastracyjnych lub czy utrzymują się na tym poziomie. W wyniku</p>

## Przeciwwskazania

nieprawidłowego przygotowania, zmieszania lub podania może wystąpić brak skuteczności produktu leczniczego. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia błędu w przygotowaniu lub podaniu produktu leczniczego należy ocenić stężenie testosteronu. U

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

*Dzieci i młodzież*

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

*Specjalne grupy pacjentów*

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

**Sposób podawania**

Eligard powinien być przygotowywany, rekonstruowany i podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny, który zna te procedury. Należy ściśle przestrzegać instrukcji dotyczących rekonstrukcji i podawania. Jeżeli produkt nie został prawidłowo przygotowany, nie należy go podawać pacjentowi.

Zawartość dwóch jałowych ampułko-strzykawkę należy zmieszać bezpośrednio przed podskórnym wstrzyknięciem produktu Eligard.

Dane z badań na zwierzętach wskazują na konieczność bezwzględnego unikania wstrzyknięcia dotętniczego lub dożylnego.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych stosowanych we wstrzyknięciach podskórnych, należy okresowo zmieniać miejsca wstrzyknięć.

Eligard jest przeciwwskazany u kobiet, dzieci i młodzieży.

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

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

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

**Właściwa rekonstrukcja:** Zgłaszano przypadki błędów w przygotowaniu produktu leczniczego do stosowania, które mogą wystąpić na każdym etapie procesu przygotowywania i które mogą potencjalnie prowadzić do braku skuteczności. Należy ściśle przestrzegać instrukcji dotyczących rekonstrukcji i podawania. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia błędu w przygotowaniu produktu leczniczego do stosowania należy odpowiednio monitorować pacjentów.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

**Leczenie deprywacją androgenów może wydłużać odstęp QT:**

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

**Choroby układu krążenia:** W związku ze stosowaniem agonistów GnRH u mężczyzn zgłaszano zwiększone ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego, nagłego zgonu sercowego i udaru. Ryzyko szacowane w oparciu o wartość ilorazu szans jest małe i przy ustalaniu leczenia pacjentów z rakiem

gruczołu krokowego należy je dokładnie oceniać wraz z czynnikami ryzyka sercowonaczyniowego. Pacjentów leczonych agonistami GnRH należy monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów wskazujących na rozwój chorób układu sercowonaczyniowego i postępować zgodnie z obecną praktyką kliniczną.

**Przemijające zwiększenie stężenia testosteronu:** Octan leuporeliny, podobnie jak inni agoniści GnRH, podczas pierwszego tygodnia stosowania powoduje przemijające zwiększenie stężenia testosteronu, dihydrotestosteronu i aktywności fosfatazy kwaśnej w surowicy. U pacjentów może dojść do nasilenia istniejących lub pojawienia się nowych objawów, w tym bólu kości, neuropatii, krwimoczu, zwężenia moczowodu lub utrudnionego odpływu moczu z pęcherza moczowego. Objawy te zwykle ustępują podczas dalszego leczenia.

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

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

**Gęstość kości:** W piśmiennictwie opisywano przypadki zmniejszenia gęstości kości u mężczyzn poddanych uprzednio orchidektomii lub leczonych agonistami GnRH. Leczenie przeciwandrogenami znacząco zwiększa ryzyko złamań kości z powodu osteoporozy. Dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych na ten temat. Złamania będące wynikiem osteoporozy obserwowano u 5% pacjentów poddanych leczeniu przeciwandrogenami przez 22 miesiące i u 4% pacjentów po 5 do 10 latach leczenia. Ryzyko złamań w wyniku rozwoju osteoporozy jest zasadniczo większe niż ryzyko złamań patologicznych.

Poza długotrwałym niedoborem testosteronu na rozwój osteoporozy mogą także wpływać: wiek pacjenta, palenie papierosów i spożywanie napojów alkoholowych, otyłość i niewystarczający wysiłek fizyczny.

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

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

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

**Inne zdarzenia:** W związku ze stosowaniem agonistów GnRH zgłaszano przypadki niedrożności moczowodu i ucisku rdzenia kręgowego, które mogą przyczynić się do paraliżu z powikłaniami śmiertelnymi lub bez nich. Jeśli wystąpi kompresja rdzenia kręgowego lub zaburzenia czynności nerek należy wszcząć standardowe leczenie tych powikłań.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji**

Pacjentów z przerzutami do kręgosłupa lub do mózgu, jak również pacjentów z niedrożnością dróg moczowych należy bardzo dokładnie monitorować podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.

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

### 10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Eligard (leuprorelina) jest refundowany w warunkach polskich w ramach listy aptecznej (MZ 18/02/2021).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## 10.5 Opis komparatora – Leuprostin (leuporelina)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Leuprostin z dnia 5 listopada 2020 r. (*ChPL Leuprostin 2020*).

Tabela 58. Opis komparatora – Leuprostin (leuporelina).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 17716 Pozwolenie nr 17717
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.06.2016 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	5 listopada 2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	hormony i ich pochodne; analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę
	Kod ATC	L02AE02
	Dostępne preparaty	Leuprostin, 3,6 mg, implant Leuprostin, 5 mg, implant w ampułko-strzykawce
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Octan leuporeliny, substancja czynna produktu Leuprostin 3,6 mg, implant, jest syntetycznym analogiem występującego fizjologicznie, uwalnianego z podwzgórza czynnika LHRH, który kontroluje uwalnianie z przedniego płata przysadki gonadotropowego hormonu luteinizującego LH i hormonu folikulotropowego FSH. Hormony te z kolei stymulują syntezę steroidów gonadalnych. W przeciwieństwie do fizjologicznego LHRH, który jest uwalniany z podwzgórza w sposób pulsujący, octan leuporeliny (znany również jako agonista LHRH) blokuje podczas długotrwałego leczenia w sposób ciągły receptory LHRH w przysadce, a po początkowej krótkotrwałej stymulacji powoduje ich niewrażliwość („regulacja w dół”, ang. <i>down-regulation</i> ). W wyniku tego następuje przemijające zahamowanie uwalniania gonadotropin z przysadki, po którym zmniejsza się stężenie testosteronu.

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## Wskazanie

Stężenie testosteronu jest zmniejszone, co wpływa na wzrost rakowej tkanki gruczołu krokowego, która fizjologicznie stymulowana jest przez dihydrotestosteron wytwarzany przez redukcję testosteronu w komórkach gruczołu krokowego.

Ciągłe podawanie octanu leuproreliny prowadzi do zmniejszenia liczby i (lub) wrażliwości (tzw. „regulacja w dół”) receptorów znajdujących się w przysadce mózgowej i w konsekwencji do zmniejszenia stężenia LH, FSH, i DHT. W trakcie tego procesu stężenie testosteronu zmniejsza się do poziomu kastracyjnego. Stężenia testosteronu nie zwiększają się ponownie do stężeń poza zakresem kastracyjnym przed upływem 70. i 77. dnia od podania początkowej dawki.

Działanie przeciwoandrogenowe oraz zahamowanie wzrostu raka gruczołu krokowego wykazano również w badaniach na zwierzętach.

Zgodnie z badaniami nieklinicznymi i klinicznymi, octan leuproreliny podawany co miesiąc hamuje uwalnianie gonadotropin po początkowej stymulacji.

U ludzi podskórne podanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężenia LH i FSH, charakteryzujące się przemijającym zwiększeniem stężenia testosteronu i dihydrotestosteronu.

Ponieważ w pojedynczych przypadkach podczas pierwszych 3 tygodni leczenia obserwowano krótkotrwałe nasilenie objawów klinicznych choroby, u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego należy rozważyć podanie antyandrogenów, jako leczenie wspomagające.

Przeciwnie, długotrwałe leczenie octanem leuproreliny powoduje zmniejszenie stężenia LH i FSH u wszystkich pacjentów. Androgeny uzyskują u mężczyzn stężenie podobne do obserwowanego po obustronnym usunięciu jąder. Zmiany te występują zazwyczaj w 2 do 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia i utrzymują się przez cały okres leczenia. Dlatego stosując octan leuproreliny można również badać wrażliwość hormonalną raka gruczołu krokowego oraz możliwą wartość terapeutyczną usunięcia obustronnego jąder. Jeśli to konieczne, usunięcie jąder można zastąpić podawaniem octanu leuproreliny co miesiąc. Aktualnie możliwe jest utrzymanie stężenia testosteronu na poziomie kastracyjnym po podawaniu octanu leuproreliny w sposób ciągły przez 5 lat.

#### Właściwości farmakokinetyczne

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

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



<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>Zalecaną dawką jest pojedyncza dawka leuproreliny raz w miesiącu. W wyjątkowych przypadkach po drugim podaniu można opóźnić kolejną dawkę produktu leczniczego o maksymalnie 2 tygodnie, zazwyczaj bez zmniejszenia skuteczności działania terapeutycznego u większości pacjentów.</p> <p><i>Szczególne grupy pacjentów</i></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a także u pacjentów w podeszłym wieku modyfikacja dawki nie jest konieczna.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Stosowanie produktu Leuprostin u dzieci i młodzieży jest przeciwwskazane.</p> <p>Leuprostin można stosować w połączeniu z radioterapią w neoadjuwantowym lub adjuwantowym leczeniu miejscowo zaawansowanego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego, a także raka ograniczonego do gruczołu krokowego u pacjentów z umiarkowanym i dużym ryzykiem.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Jeden implant wstrzykuje się podskórnie w przednią ścianę jamy brzusznej.</p> <p>Przed wstrzyknięciem można zastosować lek miejscowo znieczulający.</p> <p>Zaleca się wdrożenie wspomagającego leczenia antyandrogenem na około 5 dni przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Leuprostin.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inne analogi LHRH (gonadoliberyny).</p> <p>Potwierdzony brak zależności raka od działania hormonów.</p> <p>Stosowanie implantu Leuprostin jest przeciwwskazane u kobiet i u dzieci.</p> <p>Stan pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należy uważnie monitorować.</p> <p>U pacjentów leczonych agonistami LHRH (agonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę), takimi jak leuprorelina, istnieje zwiększone ryzyko depresji (również ciężkiej). Pacjentów należy poinformować o takim zagrożeniu i w razie wystąpienia objawów zastosować właściwe leczenie.</p> <p>Obserwowano reakcje alergiczne i anafilaktyczne, w tym reakcje miejscowe (w miejscu wstrzyknięcia) i ogólnoustrojowe.</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p>Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego leuprorelinę do obrotu zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych leuproreliną octanem, niezależnie od występowania u nich w wywiadzie padaczki, drgawek lub czynników predysponujących.</p> <p>Ze względu na krótkotrwałe zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy na początku leczenia, co może przemijająco nasilić objawy choroby, stan pacjentów z ryzykiem powikłań neurologicznych, przerzutów do kręgosłupa i zwężenia dróg moczowych należy w pierwszych tygodniach leczenia w miarę możliwości poddawać stałej kontroli, tak jak w wypadku pacjentów hospitalizowanych.</p> <p>Należy rozważyć dodatkowe podawanie odpowiedniego leku hamującego wydzielanie androgenów w początkowym etapie leczenia w celu złagodzenia możliwych następstw początkowego zwiększenia stężenia testosteronu i nasilenia objawów klinicznych.</p> <p>Powodzenie leczenia należy oceniać w regularnych odstępach czasu (zwłaszcza w razie oznak postępu choroby mimo odpowiedniego leczenia) przez badanie kliniczne (palpacyjne badanie <i>per rectum</i> gruczołu krokowego, badanie ultrasonograficzne, densytometrię kości, tomografię komputerową) i kontrolowanie aktywności fosfatyz i (lub) stężenia PSA oraz testosteronu w surowicy.</p>

<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p>Hipogonadyzm związany z długotrwałym leczeniem analogami LHRH i (lub) usunięciem jąder (orchidektomii) może prowadzić do osteoporozy ze zwiększonym ryzykiem złamań. Rozwój osteoporozy jest silniejszy po zabiegu orchidektomii (ze zwiększeniem stężenia kortyzolu) niż po podaniu analogów LHRH. U pacjentów obarczonych dużym ryzykiem wspomagające leczenie bisfosfonianem może zapobiec demineralizacji kości.</p> <p>U niektórych pacjentów leczonych analogami gonadoliberyny (ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i>, hormon uwalniający hormon luteinizujący- LHRH) notowano zmiany tolerancji glukozy. Podczas stosowania produktu leczniczego Leuprostin należy ściśle kontrolować stan pacjentów z cukrzycą.</p> <p>Leczenie przeciwandrogenowe może spowodować wydłużenie odstępu QT.</p> <p>U pacjentów z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT w wywiadzie oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużyć odstęp QT, lekarz powinien ocenić przed rozpoczęciem stosowania produktu Leuprostin stosunek korzyści do ryzyka (włącznie z możliwością wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>)</p> <p>Określenie wskazania do stosowania i monitorowanie przebiegu długotrwałego leczenia powinni przeprowadzać lekarze z doświadczeniem w leczeniu guzów nowotworowych.</p>
--	---

### 10.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Leuprostin (leuprorelina) jest refundowany w warunkach polskich w ramach listy aptecznej (MZ 18/02/2021).

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## 10.6 Opis komparatora – Diphereline SR (triptorelina)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Diphereline SR z dnia 28 czerwca 2017 r. (*ChPL Diphereline SR 2017*).

Tabela 59. Opis komparatora – Diphereline SR (triptorelina).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Ipsen Pharma 65 Quai Georges Gorse 92 100 Boulogne Billancourt Francja
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	17882
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	02.03.2011
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	28.06.2017
	Grupa farmakoterapeutyczna	hormony i ich pochodne, analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę
	Kod ATC	L02AE04
	Dostępne preparaty	Diphereline SR 22,5 mg, 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, o przedłużonym uwalnianiu
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u>	
		Tryptorelina, analog GnRH podawana w sposób ciągły i w dawkach terapeutycznych, działa jak silny inhibitor sekrecji gonadotropin. Badania na zwierzętach i z udziałem ludzi wykazały, że po podaniu tryptoreliny występuje początkowy i przemijający wzrost stężenia krążącego hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH), testosteronu u mężczyzn oraz estradiolu u kobiet. Jednakże, długotrwałe i ciągłe podawanie tryptoreliny powoduje spadek sekrecji LH i FSH oraz supresję syntezy steroidów w jądrach i jajnikach. U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego: Redukcja stężenia testosteronu w surowicy krwi do poziomu normalnie obserwowanego u mężczyzn poddanych kastracji chirurgicznej występuje

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

po mniej więcej 2 do 4 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg został opracowany tak, aby dostarczać 22,5 mg tryptoreliny w ciągu 6 miesięcy. Po osiągnięciu pod koniec pierwszego miesiąca leczenia poziomu testosteronu takiego jak po kastracji, poziom testosteronu utrzymuje się tak długo, jak długo pacjent otrzymuje kolejne iniekcje co dwadzieścia cztery tygodnie. Prowadzi to do atrofii gruczołów płciowych dodatkowych. Efekty te są zwykle odwracalne po przerwaniu podawania tego produktu leczniczego. Skuteczność leczenia można monitorować określając stężenie testosteronu w surowicy krwi oraz poziom antygeny swoistego dla gruczołu krokowego (PSA). W trakcie programu badań klinicznych wykazano obecność 97% mediany względnej redukcji poziomu PSA w miesiącu 6. dla produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg. W eksperymentalnych modelach zwierzęcych podawanie tryptoreliny powoduje zahamowanie wzrostu niektórych wrażliwych na hormony guzów gruczołu krokowego.

#### Właściwości farmakokinetyczne

##### *Wchłanianie*

Po podaniu pojedynczej iniekcji domięśniowej produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wartość  $t_{max}$  wynosiła 3 (2-12) godziny, a  $C_{max}$  (0-169 dni) wynosiło 40,0 (22,2-76,8) ng/ml.

U dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym wartość  $t_{max}$  wynosiła 4 (2-8) godziny, a wartość  $C_{max}$  (0-169 dni) wynosiła 39,9 (19,1-107,0) ng/ml. Tryptorelina nie ulegała kumulacji przez okres 12 miesięcy leczenia.

##### *Dystrybucja*

Wyniki badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u zdrowych mężczyzn wskazują, że po podaniu dożylnym w bolusie tryptorelina ulega dystrybucji i jest eliminowana zgodnie z modelem 3-kompartamentowym, a poszczególne okresy półtrwania wynoszą w przybliżeniu 6 minut, 45 minut i 3 godziny. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym tryptoreliny po podaniu dożylnym 0,5 mg octanu tryptoreliny wynosi w przybliżeniu 30 l u zdrowych ochotników płci męskiej. Ponieważ nie ma dowodów, że tryptorelina w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z białkami osocza, interakcje produktu leczniczego związane z mechanizmem wypierania z miejsca wiązania są mało prawdopodobne.

##### *Metabolizm*

Nie wykryto metabolitów tryptoreliny u ludzi. Jednakże, dane z badań farmakokinetycznych prowadzonych z udziałem ludzi wskazują, że fragmenty C-końcowe powstające wskutek degradacji tkankowej są albo całkowicie rozkładane w obrębie tkanek, albo szybko rozkładane w osoczu lub usuwane przez nerki.

##### *Eliminacja*

Tryptorelina jest eliminowana przez nerki i wątrobę. Po podaniu drogą dożylną tryptoreliny w dawce 0,5 mg u zdrowych ochotników płci męskiej, 42% dawki było wydalone z moczem w postaci niezmienionej tryptoreliny, wartość ta uległa zwiększeniu do 62% u osób z niewydolnością wątroby. Ponieważ klirens kreatyniny ( $Cl_{creat}$ ) u zdrowych ochotników wynosił 150 ml/min i jedynie 90 ml/min u osób z niewydolnością wątroby, wskazuje to, że wątroba jest głównym miejscem eliminacji tryptoreliny. U tych zdrowych ochotników rzeczywisty okres półtrwania tryptoreliny wynosił 2,8 godzin, a całkowity klirens tryptoreliny wynosił 212 ml/min, ta druga wartość zależała od łącznej eliminacji wątrobowej i nerkowej.

##### *Populacje szczególne*

Po podaniu dożylnym tryptoreliny w dawce 0,5 mg u osób z umiarkowaną niewydolnością nerek ( $Cl_{creat}$  40 ml/min), okres półtrwania tryptoreliny wynosił 6,7 godzin, 7,81 godzin u osób z ciężką niewydolnością nerek ( $Cl_{creat}$  8,9 ml/min) oraz 7,65 godzin u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ( $Cl_{creat}$  89,9 ml/min). Wpływ wieku i rasy na farmakokinetykę tryptoreliny nie był przedmiotem systematycznych badań. Jednakże, dane

	<p>farmakokinetyczne otrzymane u zdrowych ochotników płci męskiej w wieku 20 do 22 lat z podwyższonym klirensiem kreatyniny (w przybliżeniu 150 ml/min) wskazują, że tryptorelina była eliminowana dwukrotnie szybciej w populacji osób młodszych. Jest to związane z faktem, że klirens tryptoreliny jest skorelowany z całkowitym klirensiem kreatyniny, który jak wiadomo maleje wraz z wiekiem. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa tryptoreliny i ponieważ preparat Diphereline SR 22,5 mg jest w postaci o przedłużonym uwalnianiu, nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby.</p> <p><i>Oddziaływanie farmakokinetyki na farmakodynamikę</i></p> <p>Wzajemne oddziaływanie farmakokinetyki i farmakodynamiki tryptoreliny nie jest proste do oceny ze względu na to, że jest nieliniowy i zależny od czasu. Dlatego też po doraźnym podaniu u pacjentów dotychczas nieleczonych, tryptorelina wywołuje zależny od dawki wzrost odpowiedzi LH i FSH. Po podaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu, tryptorelina stymuluje sekrecję LH i FSH w ciągu pierwszych dni od podania dawki, a w rezultacie również sekrecję testosteronu. Zgodnie z wynikami różnych badań biorównoważności, maksymalne zwiększenie stężenia testosteronu jest osiągane po około 4 dniach przy zrównoważonym <math>C_{max}</math>, którego wartość jest niezależna od szybkości uwalniania tryptoreliny. Ta początkowa odpowiedź zanika pomimo utrzymującej się ekspozycji na tryptorelinę, a jej miejsce zajmuje postępujące i zrównoważone obniżanie się stężenia testosteronu. Również w tym przypadku wielkość ekspozycji na tryptorelinę może się istotnie zmieniać przy braku wpływu na zmiany stężenia testosteronu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego lub z przerzutami.</li> <li>• Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg w skojarzeniu z radioterapią jest wskazany w leczeniu ograniczonego do narządu lub miejscowo zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu.</li> <li>• Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg jest wskazany w leczeniu przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego (CPP) u dzieci w wieku 2 lat oraz starszych, u których przedwczesne dojrzewanie płciowe rozpoczęło się u dziewcząt w wieku poniżej 8 lat i u chłopców w wieku poniżej 10 lat.</li> </ul>
Wskazanie	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg wynosi 22,5 mg tryptoreliny (1 fiolka) podawana co sześć miesięcy (co dwadzieścia cztery tygodnie) w jednym zastrzyku domięśniowym. W przypadku zastosowania w leczeniu ograniczonego do narządu lub miejscowo zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu w skojarzeniu z radioterapią lub po radioterapii, dane kliniczne wykazały, że radioterapia z następującą po niej długotrwałą deprywacją androgenową jest korzystniejsza w stosunku do radioterapii z następującą po niej krótkotrwałą deprywacją androgenową.</p> <p>Zalecana przez medyczne wytyczne długość deprywacji androgenowej u pacjentów z ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu otrzymujących radioterapię wynosi 2-3 lata.</p> <p>U pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, których nie poddano kastracji chirurgicznej, przyjmujących lek z grupy agonistów GnRH np. tryptorelinę oraz kwalifikujących się do leczenia octanem abirateronu, inhibitorem biosyntezy androgenów lub enzalutamidem, inhibitorem receptora androgenowego, należy kontynuować leczenie agonistą GnRH.</p> <p><i>Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby</i></p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej</p>

	<p>U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby nie ma konieczności modyfikowania dawki.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p><b>Przedwczesne dojrzewanie</b> (dziewczęta w wieku poniżej 8 lat, chłopcy w wieku poniżej 10 lat) L</p> <p>eczenie dzieci produktem leczniczym Diphereline SR 22,5 mg powinno odbywać się pod ogólnym nadzorem pediatry endokrynologa albo pediatry lub endokrynologa z doświadczeniem w leczeniu przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego. Leczenie należy przerwać w okolicy fizjologicznego wieku dojrzewania płciowego u chłopców i dziewcząt. U dziewcząt nie należy kontynuować leczenia, jeśli wiek kostny przekracza 12-13 lat. U chłopców istnieją ograniczone dane dotyczące optymalnego wieku odstawienia leczenia w oparciu o wiek kostny, jednakże zaleca się przerwanie leczenia u chłopców, u których wiek kostny wynosi 13- 14 lat.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Domięśniowo</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych podawanych w postaci do wstrzykiwań, miejsce wstrzyknięcia należy okresowo zmieniać. Po rekonstytucji produktu leczniczego, zawieszinę Diphereline SR 22,5 mg należy wstrzyknąć domięśniowo w sposób szybki i ciągły w celu uniknięcia potencjalnego zatkania igły.</p> <p><b>Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu</b></p> <p>Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg jest przeznaczony wyłącznie do podawania domięśniowego. Ponieważ produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg jest zawiesziną mikrogranulek, należy unikać przypadkowego podania produktu do naczynia żylnego.</p> <p>Nadwrażliwość na GnRH, jej analogi lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Stosowanie tryptoreliny jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią</p> <p>Stosowanie agonistów GnRH może zmniejszać gęstość mineralną kości. U mężczyzn wstępne dane sugerują, że stosowanie bisfosfonianu w kombinacji z agonistą GnRH może zmniejszyć utratę gęstości mineralnej kości. Zachowanie szczególnej ostrożności jest konieczne u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka osteoporozy (np. przewlekłe nadużywanie alkoholu, palenie papierosów, długoterminowa terapia lekami zmniejszającymi gęstość mineralną kości, np. leki przeciwdrgawkowe lub kortykosteroidy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku osteoporozy, niedożywienie). W rzadkich przypadkach leczenie agonistami GnRH może ujawniać obecność wcześniej niewykrytego gruczolaka wywodzącego się z komórek gonadotropowych przysadki. U pacjentów tych może wystąpić udar przysadki, objawiający się nagłym bólem głowy, wymiotami, zaburzeniami widzenia i oftalmoplegią.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p> <p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego (z możliwymi przypadkami ciężkiej depresji) u pacjentów będących w trakcie leczenia agonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę, takich jak tryptorelina. Pacjentów należy odpowiednio poinformować i leczyć w zależności od występujących objawów. Pacjenci z depresją powinni być ściśle kontrolowani podczas terapii. U pacjentów przyjmujących jednocześnie antykoagulanty należy zachować ostrożność podczas wykonywania iniekcji domięśniowej ze względu na ryzyko wystąpienia krwiaka w miejscu podania. Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg określono wyłącznie dla podawania drogą domięśniową. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego drogą podskórną. Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg zawiera poniżej 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, co oznacza, że produkt leczniczy zasadniczo nie zawiera sodu.</p> <p><b>Rak gruczołu krokowego</b></p>

W pierwszej fazie leczenia tryptoreliną, podobnie jak w przypadku innych analogów GnRH, może dojść do przemijającego zwiększenia stężenia testosteronu w surowicy krwi. Wskutek tego w ciągu pierwszych tygodni leczenia u niektórych pacjentów może czasem dochodzić do nasilenia objawów i dolegliwości związanych z rakiem gruczołu krokowego. W trakcie początkowej fazy leczenia należy rozważyć dodatkowe podawanie odpowiedniego leku antyandrogenowego w celu przeciwdziałania początkowemu wzrostowi poziomu testosteronu w surowicy oraz nasilenia się objawów klinicznych. U niedużej liczby pacjentów może wystąpić przejściowe nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów raka prostaty (gwałtowne zaostrenie choroby nowotworowej) oraz przemijające nasilenie bólów związanych z chorobą nowotworową (bóle wywołane przez przerzuty nowotworowe), które mogą być leczone objawowo. Podobnie jak w przypadku innych analogów GnRH, obserwowano izolowane przypadki kompresji rdzenia kręgowego lub niedrożności cewki moczowej. W przypadku wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego lub rozwoju niewydolności nerek należy wdrożyć standardowe leczenie tych powikłań, a w skrajnych przypadkach należy rozważyć wykonanie pilnej orchidektomii (kastracji chirurgicznej). Staranne monitorowanie pacjenta jest wskazane w trakcie pierwszych tygodni leczenia, w szczególności u pacjentów z przerzutami do kręgosłupa, zagrożonych kompresją rdzenia kręgowego oraz u pacjentów z zaburzeniami drożności dróg moczowych. Po kastracji chirurgicznej tryptorelina nie powoduje dalszego obniżenia poziomu testosteronu w surowicy krwi. Po uzyskaniu pod koniec pierwszego miesiąca leczenia kastracyjnego poziomu testosteronu, stężenie testosteronu w surowicy utrzymuje się tak długo, jak długo pacjenci otrzymują wstrzyknięcia co 6 miesięcy (24 tygodnie). Skuteczność leczenia można monitorować poprzez pomiary poziomów testosteronu i antygenu specyficznego dla prostaty w surowicy. Długotrwałe pozbawienie androgenów poprzez obustronną orchidektomię lub podawanie analogów GnRH jest związane ze zwiększonym ryzykiem utraty masy kostnej i może prowadzić do osteoporozy i zwiększonego ryzyka złamań kości.

Deprywacja androgenowa może wydłużać odstęp QT. U pacjentów z występującym w wywiadzie wydłużeniem odstępu QT lub z czynnikami ryzyka jego wystąpienia, jak również u pacjentów otrzymujących leczenie towarzyszące, które może powodować wydłużenie odstępu QT, lekarz powinien oszacować stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu torsades de pointes, przed włączeniem produktu leczniczego Diphereline SR 22,5 mg. Ponadto, na podstawie danych epidemiologicznych zauważono, że pacjenci mogą doświadczać zmian metabolicznych (np. nietolerancja glukozy) lub zwiększonego ryzyka chorób układu sercowonaczyniowego w trakcie terapii pozbawiającej androgenów. Jednakże, dane prospektywne nie potwierdzają związku pomiędzy leczeniem analogami GnRH i wzrostem umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń metabolicznych lub chorobami układu sercowo-naczyniowego powinni być dokładnie oceniani przed rozpoczęciem leczenia i odpowiednio monitorowani w trakcie terapii pozbawiającej androgenów. Podawanie tryptoreliny w dawkach terapeutycznych powoduje supresję osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej. Prawidłowa czynność zwykle powraca po zakończeniu leczenia. Badania diagnostyczne gonadalnej czynności przysadki prowadzone w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia analogami GnRH mogą dawać błędne wyniki.

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

Produkt leczniczy Diphereline SR 22,5 mg musi być podawany pod nadzorem lekarza.

### 10.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Diphereline SR (tryptorelina) jest refundowany w warunkach polskich w ramach listy aptecznej (MZ 18/02/2021).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## 10.7 Opis komparatora –Firmagon (degarelik)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Firmagon z dnia 29 września 2020 r. (*ChPL Firmagon 2020*).

Tabela 60. Opis komparatora – Firmagon (degarelik).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Ferring Pharmaceuticals A/S Kay Fiskers Plads 11 DK-2300 Copenhagen S Dania Tel: +45 88 33 88 34
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	FIRMAGON 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań EU/1/08/504/001 EU/1/08/504/003 FIRMAGON 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań EU/1/08/504/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 /02/2009 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19/09/2013
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	29 września 2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze
	Kod ATC	L02BX02
	Dostępne preparaty	FIRMAGON 80 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań FIRMAGON 120 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



<p><b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b></p>	<p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Degareliks jest wybiórczym antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH), kompetycyjnie i odwracalnie wiążącym się z receptorami GnRH przysadki mózgowej, tym samym zmniejszając szybko walnianie gonadotropin, hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH), zmniejszając przez to wydzielanie testosteronu (T) przez jądra. Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i reaguje na leczenie, które eliminuje źródło androgenów. W przeciwieństwie do agonistów GnRH, antagoniści GnRH nie powodują gwałtownego zwiększenia stężenia LH z występującym następnie gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu (pobudzeniem guza) i możliwym zaostreniem objawów po rozpoczęciu leczenia.</p> <p>Pojedyncza dawka 240 mg degareliksu, po której stosowana jest co miesiąc dawka podtrzymująca 80 mg, szybko doprowadza do zmniejszenia stężenia LH, FSH, a następnie testosteronu. Stężenie dihydrotestosteronu (DHT) w surowicy zmniejsza się w podobny sposób jak stężenie testosteronu.</p> <p>Degareliks jest skuteczny w uzyskiwaniu i utrzymywaniu supresji testosteronu znacznie poniżej poziomu kastracyjnego wynoszącego 0,5 ng/ml. Miesięczna dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg zapewniała trwałą supresję testosteronu u 97% pacjentów przez co najmniej rok. Podczas leczenia degareliksiem nie8 obserwowano gwałtownych zwiększeń stężenia testosteronu po ponownym wstrzyknięciu. Mediana stężeń testosteronu po roku leczenia wynosiła 0,087 ng/ml (przedział międzykwartylowy 0,06-0,15) N=167.</p>				
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p>FIRMAGON jest antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) wskazanym w leczeniu dorosłych pacjentów płci męskiej z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <table border="1" data-bbox="622 798 2011 925"> <thead> <tr> <th data-bbox="622 798 1377 853">Dawka początkowa</th> <th data-bbox="1377 798 2011 853">Dawka podtrzymująca – podawanie raz w miesiącu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="622 853 1377 925">240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde</td> <td data-bbox="1377 853 2011 925">80 mg podawane jako jedno wstrzyknięcie podskórne</td> </tr> </tbody> </table>	Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca – podawanie raz w miesiącu	240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde	80 mg podawane jako jedno wstrzyknięcie podskórne
Dawka początkowa	Dawka podtrzymująca – podawanie raz w miesiącu				
240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde	80 mg podawane jako jedno wstrzyknięcie podskórne				
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p>Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać miesiąc po podaniu dawki początkowej.</p> <p>Działanie terapeutyczne degareliksu należy monitorować za pomocą parametrów klinicznych i stężeń antygenu gruczołu krokowego (PSA) w surowicy krwi. Badania kliniczne wykazały, że supresja testosteronu (T) występuje natychmiast po podaniu dawki początkowej. U 96% pacjentów stężenie testosteronu w surowicy krwi odpowiadające poziomowi kastracji (<math>T \leq 0,5</math> ng/ml) wystąpiło po trzech dniach, a u 100% pacjentów- po miesiącu. Długotrwałe leczenie dawką podtrzymującą, trwające do 1 roku, wskazuje, że u 97% pacjentów występuje trwała supresja testosteronu (<math>T \leq 0,5</math> ng/ml).</p> <p>Jeśli reakcja kliniczna pacjenta wydaje się nie być optymalna, należy potwierdzić, że stężenia testosteronu w surowicy krwi pozostają na wystarczająco niskim poziomie.</p> <p>Degareliks nie wywołuje gwałtownego zwiększenia stężenia testosteronu, więc nie ma konieczności podawania antyandrogeny w celu ochrony przed nagłym zwiększeniem stężenia testosteronu na początku leczenia.</p> <p><b>Szczególne grupy pacjentów</b></p>				

## Przeciwwskazania

*Pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie uczestniczyli w badaniach klinicznych i dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność.

*Dzieci i młodzież*

Nie ma odpowiedniego stosowania produktu FIRMAGON u dzieci i młodzieży w leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.

**Sposób podawania**

Produkt FIRMAGON przed podaniem należy rozpuścić.

FIRMAGON przeznaczony jest WYŁĄCZNIE do podawania podskórnego. Nie podawać dożylnie. Podanie domięśniowe nie jest zalecane, ponieważ nie było ono przedmiotem badań.

FIRMAGON podaje się w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicy brzucha. Miejsce wstrzyknięcia należy okresowo zmieniać. Wstrzyknięcia należy dokonywać w miejscach, które nie będą narażone na uciskanie, tzn. z dala od miejsca przylegania paska i z dala od żeber.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

*Wpływ na odstęp QT (QTc)*

Długotrwały brak androgenów może spowodować wydłużenie odstępu QT. W badaniu potwierdzającym, porównującym FIRMAGON z leuproreliną, przeprowadzono okresowe (co miesiąc) badania elektrokardiograficzne (EKG); w obu grupach stwierdzono odstęp QT (QTc) większy niż 450 milisekund u około 20% pacjentów, a większy niż 500 milisekund u 1% pacjentów leczonych degareliksem i u 2% pacjentów leczonych leuproreliną.

Produktu FIRMAGON nie badano u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono skorygowany odstęp QT powyżej 450 milisekund, u których stwierdzono w wywiadzie lub występujące aktualnie czynniki ryzyka dotyczące częstoskurczu typu *torsades de pointes*, ani u pacjentów otrzymujących równocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT. Dlatego też u tych pacjentów konieczne jest gruntowne oszacowanie stosunku korzyści do ryzyka dla produktu FIRMAGON. Szczegółowe badanie dotyczące odstępu QT wykazało, że degareliksem nie miał istotnego wpływu na odstęp QT (QTc).

*Zaburzenia czynności wątroby*

Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności wątroby nie byli zakwalifikowani do długoterminowych badań klinicznych degareliksemu. Obserwowano lekkie, przemijające zwiększenie aktywności ALAT i AspAT, bez jednoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny i bez objawów klinicznych. U pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się kontrolowanie czynności wątroby w trakcie leczenia. Farmakokinetykę degareliksemu badano po dożylnym podaniu pojedynczej dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

*Zaburzenia czynności nerek*

Degareliksemu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego należy zachować ostrożność.

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

*Nadwrażliwość*

Degareliksu nie badano u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie ciężkiej nieleczzonej astmy, reakcji anafilaktycznych, ciężkiej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego.

*Zmiana gęstości kości*

W piśmiennictwie medycznym istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości kości u mężczyzn, którzy przebyli zabieg usunięcia jąder i u mężczyzn, którzy byli leczeni agonistą GnRH. Można przewidywać, że długie okresy supresji testosteronu u mężczyzn będą miały wpływ na gęstość kości. Gęstości kości nie mierzono podczas leczenia degarelikssem.

*Tolerancja glukozy*

U mężczyzn, którzy przebyli zabieg usunięcia jąder lub którzy byli leczeni agonistą GnRH stwierdzano zmniejszenie tolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą, u których stosowana jest blokada androgenowa, może być konieczne częstsze kontrolowanie stężenia glukozy, ze względu na możliwość rozwoju lub nasilenia się cukrzycy. Nie badano wpływu degareliksu na stężenia insuliny i glukozy.

*Choroby sercowo-naczyniowe*

W literaturze medycznej istnieją doniesienia o chorobach sercowo-naczyniowych, takich jak udar niedokrwienny i zawał mięśnia sercowego, u pacjentów leczonych blokadą androgenową. Dlatego należy brać pod uwagę wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Bd.

### 10.7.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Firmagon (degareliks) jest refundowany w warunkach polskich w ramach listy aptecznej (MZ 18/02/2021).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## 10.8 Opis komparatora – Bicalutamide Accord (bikalutamid)

Bikalutamid jest dostępny w postaci produktów leczniczych: Bicalutamide Accord, Bicalutamide Polpharma, Binabic. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Bicalutamid Accord z dnia 22 marca 2019 r. (*ChPL Bicalutamid Accord 2019*).

Tabela 61. Opis komparatora – Bicalutamid Accord (bikalutamid).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	17960
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	11.03.2011/02.01.2018
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	22 marca 2019 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	antagoniści hormonów i substancje podobne, antyandrogeny
	Kod ATC	L02B B03
	Dostępne preparaty	Bicalutamide Accord, 50 mg, tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u>	Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem pozbawionym innej aktywności endokrynej. Bikalutamid wiąże się z receptorem androgenowym, nie powodując ekspresji genu i w ten sposób hamując stymulację androgenową. Wynikiem zahamowania stymulacji androgenowej jest

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

	<p>regresja guzów gruczołu krokowego. Z klinicznego punktu widzenia, u niektórych pacjentów, przerwanie leczenia może prowadzić do zespołu z odstawienia antyandrogenów.</p> <p><u>Właściwości farmakokinetyczne</u></p> <p><i>Wchłanianie</i></p> <p>Bikalutamid po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniany. Nie ma dowodów o znaczeniu klinicznym na to, że pokarm wpływa na jego biodostępność.</p> <p><i>Dystrybucja</i></p> <p>Bikalutamid silnie wiąże się z białkami osocza (mieszanina racemiczna 96%, R- bicalutamid 99,6%) i jest ekstensywnie metabolizowany (poprzez utlenianie i sprzęganie z kwasem glukuronowym). Jego metabolity są wydalane poprzez nerki i z żółcią w przybliżeniu w równych proporcjach.</p> <p><i>Metabolizm</i></p> <p>Enancjomer S jest szybko wydalany, w porównaniu z enancjomerem R, którego okres półtrwania w osoczu wynosi około jednego tygodnia. Z powodu długiego okresu półtrwania kumulacja enancjomeru R w osoczu po podaniu bicalutamidu codziennie w dawce 50 mg raz na dobę zwiększa się około 10-krotnie. Podczas podawania leku Bicalutamide Accord, tabletki, w dawce 50 mg raz na dobę stężenie w osoczu enancjomeru R w stanie stacjonarnym wynosi około 9 mikrogramów/ml. W stanie stacjonarnym aktywny enancjomer R stanowi 99% obecnych w krążeniu enancjomerów.</p> <p><i>Eliminacja</i></p> <p>W badaniu klinicznym średnie stężenie R-bicalutamidu w nasieniu mężczyzn, którzy otrzymali bicalutamid w dawce 150 mg wynosiło 4,9 mikrograma/ml. Ilość bicalutamidu potencjalnie przekazywanego partnerce podczas stosunku płciowego jest niewielka – przypuszczalnie wynosi około 0,3 mikrograma/kg. Wartość ta jest mniejsza niż ta, która wywoływała zmiany u potomstwa zwierząt laboratoryjnych.</p> <p><i>Specjalne grupy pacjentów</i></p> <p>Farmakokinetyka enancjomeru R nie zależy od wieku pacjenta, czynności nerek, łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby. Udowodniono, że ciężka niewydolność wątroby powoduje wolniejszą eliminację enancjomeru R.</p> <p>Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego w połączeniu z terapią analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub kastracją chirurgiczną.</p>
Wskazanie	
Dawkowanie i sposób podawania	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dorośli mężczyźni, w tym pacjenci w podeszłym wieku: jedna tabletki (50 mg) raz na dobę. Leczenie produktem Bicalutamide Accord należy rozpocząć co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem stosowania analogu LHRH lub jednocześnie z kastracją chirurgiczną.</p> <p><i>Dzieci:</i> bicalutamid jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek:</i> nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby:</i> nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększona kumulacja leku.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności  
dotyczące stosowania**

**Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji**

Stosowanie leku jest przeciwwskazane u kobiet, dzieci i młodzieży.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie bicalutamidu z terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem.

Bicalutamid jest metabolizowany w dużym stopniu w wątrobie. Wyniki badań sugerują, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby eliminacja bicalutamidu może być wolniejsza i może to prowadzić do zwiększonej kumulacji bicalutamidu. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bicalutamid należy stosować ostrożnie. Podczas stosowania leku należy rozważyć okresowe badania czynności wątroby, z powodu możliwości wystąpienia zmian w wątrobie. Wystąpienie większości zmian spodziewane jest podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia bicalutamidem. Rzadko obserwowano ciężkie zmiany w wątrobie i niewydolność wątroby w trakcie stosowania bicalutamidu, a nawet zgon.

Jeśli zmiany są ciężkie, należy przerwać leczenie bicalutamidem. U pacjentów płci męskiej otrzymujących leki działające agonistycznie wobec LHRH obserwowano zmniejszoną tolerancję glukozy. Może się to objawiać jako cukrzyca lub utrata kontroli glikemii u osób z wcześniej występującą cukrzycą. Należy zatem rozważyć monitorowanie stężenia glukozy we krwi pacjentów otrzymujących bicalutamid w skojarzeniu z agonistami LHRH. Stwierdzono, że bicalutamid hamuje aktywność enzymów cytochromu P-450 (CYP 3A4). Dlatego podczas leczenia bicalutamidem leki metabolizowane głównie przez CYP 3A4 powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością. Leczenie przeciwandrogenowe może wydłużać odstępek QT. Przed rozpoczęciem terapii lekiem Bicalutamide Accord u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT w wywiadzie i u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstępek QT, lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka włącznie z możliwością wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*. Terapia antyandrogenowa może powodować zmiany w morfologii plemników. Chociaż wpływ bicalutamidu na morfologię spermy nie był oceniany i nie donoszono o takich zmianach u pacjentów leczonych produktem Bicalutamide Accord, pacjenci i (lub) ich partnerki powinni stosować odpowiednią antykoncepcję w trakcie i przez 130 dni po zakończeniu terapii produktem Bicalutamide Accord. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. U pacjentów przyjmujących bicalutamid zgłaszano nasilenie działania przeciwzakrzepowego pochodnych kumaryny, które może prowadzić do wydłużenia czasu protrombinowego (ang. *Prothrombin Time*, PT) oraz zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalized Ratio*, INR). W niektórych przypadkach występowało ryzyko krwawienia. Zaleca się ścisłą kontrolę PT/INR oraz należy rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwzakrzepowych

Leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza specjalisty.

### 10.8.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Bicalutamide Accord, Bicalutamide Polpharma, Binabic (bicalutamid) są refundowane w warunkach polskich w ramach załącznika C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 18/02/2021).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## 10.9 Opis komparatora – Apo-Flutam (flutamid)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Apo-Flutam 6 października 2020 r. (*ChPL Apo-Flutam 2020*).

Tabela 62. Opis komparatora – Apo-flutam (flutamid).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Apotex Europe B.V. Archimedesweg 2 2333 CN Leiden Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	9416
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.06.2002 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.02.2012
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	6 października 2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; antagoniści hormonów i ich pochodne; antyandrogeny
	Kod ATC	L02BB01
	Dostępne preparaty	Apo-Flutam, 250 mg, tabletki powlekane
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Flutamid jest doustnym, niesteroidowym i niehormonalnym antagonistą androgenów, z grupy pochodnych fenylopropanoamidu, stosowanym w leczeniu raka stercza z przerzutami. Wykazuje największą skuteczność terapeutyczną, gdy jest podawany w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH), np. z octanem leuproreliny. Flutamid nie jest skuteczny w leczeniu innych nowotworów zależnych od hormonów, takich jak rak piersi lub łagodny przerost stercza.
		<u>Mechanizm działania</u>

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Flutamid hamuje transport i (lub) wiązanie dihydrotestosteronu w jądrach komórek tkanki gruczołu krokowego. Komórki stercza wykazują dużą wrażliwość na działanie czynników wpływających na zmianę stężenia androgenów. W rezultacie dochodzi do zahamowania wzrostu i podziału komórek gruczołu krokowego. Indukowane flutamidem hamowanie działania androgenów w komórkach stercza dopełnia działanie agonistów LHRH. Flutamid może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z agonistami LHRH. Flutamid wykazuje największą skuteczność u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni hormonami.

#### **Właściwości farmakokinetyczne**

##### *Wchłanianie*

Wykonano badania na zdrowych ochotnikach, którym podano doustnie w dawce pojedynczej 200 mg flutamidu znakowanego trytem. Na podstawie analizy surowicy krwi, moczu i kału ustalono, że flutamid szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom 250 mg flutamidu w dawce pojedynczej stwierdzono, że maksymalne stężenie czynnego metabolitu ( $\alpha$ -hydroksyflutamidu) występuje w surowicy krwi po mniej więcej 2 godzinach, co wskazuje, że flutamid jest szybko metabolizowany do  $\alpha$ -hydroksyflutamidu.

##### *Dystrybucja*

Samcom myszy podawano  $^{14}\text{C}$ - flutamid w dawce 5 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono by flutamid lub jego czynne metabolity kumulowały się w innych tkankach niż komórki gruczołu krokowego. Największe stężenie flutamidu wystąpiło po 6 godzinach. Stężenie flutamidu zmniejszało się z niemal stałą szybkością w równych odstępach czasu. Najmniejsze stężenie flutamidu oznaczono po mniej więcej 18 godzinach. We wszystkich badanych tkankach, główny metabolit występował w większych stężeniach niż flutamid. U zdrowych ochotników po doustnym podaniu 250 mg flutamidu w dawce pojedynczej, w surowicy krwi oznaczano wyłącznie małe stężenie flutamidu. Okres półtrwania metabolitu –  $\alpha$ -hydroksyflutamidu w surowicy krwi wynosi około 6 godzin. W badaniach *in vivo*, po podaniu wielokrotnym (w stanie równowagi), średnie stężenie flutamidu w surowicy krwi wynosiło od 24 do 78 ng/ml. Flutamid wiązał się z białkami surowicy krwi w 94 – 96%. W badaniach *in vivo* po podaniu wielokrotnym (w stanie równowagi), czynny metabolit flutamidu występował w stężeniach średnio od 1556 do 2284 ng/ml i wiązał się z białkami surowicy krwi w 92 – 94%.

##### *Metabolizm*

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom 200 mg flutamidu znakowanego trytem stwierdzono, że jest szybko i całkowicie metabolizowany. W 1 godzinę po podaniu, znakowany flutamid stanowił tylko około 2,5% radioaktywności w surowicy krwi. W surowicy krwi zidentyfikowano co najmniej 6 metabolitów flutamidu. Po 1 godzinie od podania, głównym metabolitem był biologicznie czynny  $\alpha$ -hydroksyflutamid, który stanowił 23% radioaktywności w surowicy krwi. Głównym metabolitem występującym w moczu jest 2-amino-5-nitro-4-(trifluorometylo)fenol.

##### *Eliminacja*

Flutamid i jego metabolity wydalone są głównie w moczu. Po 72 godzinach, tylko 4,2% podanej dawki wydalone jest z kałem.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Wyniki badań farmakokinetyki flutamidu i hydroksyflutamidu u zdrowych ochotników w podeszłym wieku (wartość średnia  $\pm$  SD)

	Po podaniu dawki pojedynczej		W stanie równowagi	
	Flutamid	Hydroksyflutamid	Flutamid	Hydroksyflutamid
$C_{\max}$ (ng/ml)	25,2 $\pm$ 34, 2	894 $\pm$ 406	113 $\pm$ 213	1629 $\pm$ 586



	Okres półtrwania (h)	-	8,1 ± 1,3	7,8	9,6 ± 2,5
	T <sub>max</sub> (h)	1,9 ± 0,7	2,7 ± 1,0	1,3 ± 0,7	1,0 ± 0,6
	C <sub>min</sub> (ng/ml)	-	-	-	673 ± 316

Po podaniu 250 mg flutamidu trzy razy na dobę zdrowym ochotnikom w podeszłym wieku, stężenie flutamidu i jego czynnego metabolitu w surowicy krwi ustalało się po czwartej dawce (na podstawie symulacji farmakokinetycznej). Po podaniu dawki pojedynczej zdrowym ochotnikom w podeszłym wieku, okres półtrwania czynnego metabolitu wynosił około 8,1 godziny, a po podaniu wielokrotnym około 9,6 godziny.

**Rasa pacjenta**

Nie stwierdzono różnic dotyczących wchłaniania, dystrybucji i metabolizmu lub eliminacji flutamidu w zależności od rasy pacjenta.

**Niewydolność nerek**

Po podaniu 250 mg flutamidu w dawce pojedynczej pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek, nie stwierdzono zależności pomiędzy klirensem kreatyniny a C<sub>max</sub> lub polem pod krzywą AUC flutamidu. Niewydolność nerek nie miała też wpływu na C<sub>max</sub> lub pole pod krzywą AUC α- hydroksy-flutamidu. U pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 29 ml/min, okres półtrwania czynnego metabolitu był nieznacznie wydłużony. Flutamid oraz α-hydroksyflutamid nie dają się usunąć z surowicy krwi metodą hemodializy.

**Niewydolność wątroby**

Brak danych z dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących farmakokinetyki flutamidu u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Apo-Flutam jest wskazany:

- w leczeniu raka gruczołu krokowego (stadium D2) z przerzutami, w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH), np. z octanem leuproreliny. By osiągnąć najlepszą skuteczność w leczeniu uzupełniającym, oba produkty należy stosować w tym samym czasie
- w leczeniu uzupełniającym po amputacji jąder, aby uzyskać całkowitą blokadę androgenową;
- przed rozpoczęciem oraz w trakcie radioterapii u pacjentów z masywnym, miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (stadium B2 i stadium C), w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

**Dawkowanie**

W leczeniu raka gruczołu krokowego (stadium D2), w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) oraz w leczeniu uzupełniającym po amputacji jąder: zwykle 250 mg (1 tabletka powlekana) trzy razy na dobę co osiem godzin. Jeśli flutamid ma być stosowany w skojarzeniu z agonistą LHRH, flutamid należy zastosować 3 dni przed podaniem agonisty LHRH. U pacjentów z masywnym, miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (stadium B2 i stadium C): 250 mg (1 tabletka powlekana) trzy razy na dobę co osiem godzin. Zaleca się rozpocząć stosowanie flutamidu 3 dni przed podaniem agonisty LHRH.

Flutamid należy podać osiem tygodni przed rozpoczęciem radioterapii. Stosowanie produktu należy kontynuować w trakcie radioterapii.

**Sposób podawania**

Apo-Flutam można podawać niezależnie od posiłków.

## Wskazanie

## Dawkowanie i sposób podawania

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

**Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na flutamid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

U około 9% pacjentów po amputacji jąder i leczonych flutamidem wystąpiła ginekomastia. Przed jednoczesnym zastosowaniem flutamidu i agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący należy dobrze zapoznać się z właściwościami leków z grupy LHRH. W badaniach przedklinicznych wykazano, że jednym z metabolitów flutamidu jest 4-nitro-3- (trifluorometylo)anilina. Prawdopodobnie metabolit ten wywołuje methemoglobinemię, niedokrwistość hemolityczną oraz żółtaczkę cholestatyczną, które są działaniami niepożądanymi charakterystycznymi dla pochodnych aniliny. U pacjentów z nadwrażliwością na pochodne aniliny (niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, methemoglobinemia, osoby palące tytoń) należy monitorować stężenie methemoglobiny. U pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe stosowanie flutamidu, zaleca się okresowe monitorowanie czynności wątroby oraz badanie nasienia. W badaniach na szczurach, po długotrwałym podawaniu flutamidu stwierdzono występowanie gruczolaków komórek śródmiąższowych jąder i zależne od dawki zwiększenie liczby przypadków gruczolaka lub raka gruczołów sutkowych. Nie ustalono znaczenia wyników tych badań w odniesieniu do stosowania flutamidu u ludzi. Należy zachować ostrożność. U pacjentów z niewydolnością wątroby, długotrwałe leczenie flutamidem należy zalecać wyłącznie po wnikliwym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka. W okresie stosowania produktu może zmienić się zabarwienie moczu na bursztynowe lub żółtozielone, co jest wywołane obecnością flutamidu i jego metabolitów w moczu.

**Hepatotoksyczność**

U pacjentów stosujących flutamid mogą wystąpić zaburzenia aktywności aminotransferaz, żółtaczka cholestatyczna, martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa. Należy niezwłocznie zalecić badanie czynności wątroby, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niewydolności, np.: świąd, ciemny mocz, długotrwałe zmniejszenie łaknienia, żółtaczka, tkliwość uciskowa w prawej górnej części okolic brzucha, niewyjaśnione objawy grypopodobne. Jeśli badania laboratoryjne potwierdzą niewydolność wątroby lub żółtaczkę, oraz że nie jest to przerzut raka do wątroby (zaleca się wykonanie biopsji), dawkę należy zmniejszyć lub przerwać leczenie w przypadku wystąpienia żółtaczki a także 2 – 3- krotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (bez objawów klinicznych). Zwykle po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu flutamidu czynność wątroby powraca do stanu sprzed leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność, gdyż ciężkie uszkodzenie wątroby w wyniku stosowania flutamidu może prowadzić do śmierci pacjenta.

**Pacjenci z niewydolnością nerek**

U pacjentów z niewydolnością nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki flutamidu. U mężczyzn leczonych flutamidem odnotowano nieliczne przypadki raka piersi. Dotychczas nie potwierdzono związku ze stosowaniem flutamidu. Flutamid może zwiększać stężenie testosteronu i estradiolu w surowicy krwi, co powoduje zatrzymywanie płynów w organizmie. Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością krążenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze skłonnością do zakrzepów.

**Terapia antyandrogenowa może spowodować wydłużenie odstępu QT.**

U pacjentów z wydłużonym odstępem QT w wywiadzie lub z ryzykiem wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT, lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Apo-Flutam.

Laktoza jednowodna

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Bd.

### 10.9.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Apo-flutam (flutamid) jest refundowany w warunkach polskich w ramach listy aptecznej (MZ 18/02/2021).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## 10.10 Opis komparatora – Flutamid egis (flutamid)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Flutamid egis z dnia 25 marca 2021 r. (*ChPL Flutamid egis 2021*).

Tabela 63. Opis komparatora – Flutamid egis (flutamid).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EGIS Pharmaceuticals PLC Keresztúri út 30-38, 1106 Budapeszt, Węgry
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr R/1392
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.10.1995 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.06.2014
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	25 marca 2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	antagoniści hormonów i ich pochodne- antyandrogeny
	Kod ATC	L02B B01
	Dostępne preparaty	Flutamid EGIS, 250 mg, tabletki
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania:</u> Flutamid EGIS jest niesteroidowym antyandrogenem. Hamuje wychwyty androgenów i ich wiązanie w jądrze komórek tkanek docelowych. Rak gruczołu krokowego wykazuje zwykle hormonozależność i w związku z tym odpowiada na leczenie hormonalne ograniczające działanie androgenu oraz na kastrację chemiczną lub chirurgiczną. Jeśli pacjent nie reaguje na leczenie hormonalne, należy rozważyć podanie środków cytotoksycznych. Wpływ flutamidu na metabolizm testosteronu na poziomie komórek uzupełnia chemiczną kastrację uzyskaną za pomocą zastosowania agonisty

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

	<p>LHRH, który hamuje produkcję testosteronu, hamując uwalnianie hormonu luteinizującego. U pacjentów, u których po początkowej reakcji na leczenie flutamid/agonista LHRH obserwuje się progresję choroby, należy rozważyć odstawienie leku.<sup>10</sup> W badaniach klinicznych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w stadium B2 lub T2b uzyskano znamienne przedłużenie życia chorych, którzy otrzymywali flutamid z agonistą LHRH podczas radioterapii w porównaniu z chorymi poddanymi tylko radioterapii. Również u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w stadium C lub T3-T4 przeżycie było o ok. 7 miesięcy dłuższe, gdy podawano jednocześnie flutamid i agonistę LHRH, w porównaniu z monoterapią agonistą LHRH.</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p><u>Właściwości farmakokinetyczne:</u></p> <p>Flutamid EGIS wchłania się szybko i całkowicie z przewodu pokarmowego. Jest dość szybko metabolizowany, dając co najmniej 10 różnych metabolitów. Jego główny czynny metabolit- 2-hydroksypochodna flutamidu, osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu ok. 2 godzin od podania. Okres półtrwania tego metabolitu wynosi ok. 6 godzin, natomiast u chorych w podeszłym wieku jest wydłużony i po podaniu dawki pojedynczej oraz w stanie stacjonarnym wynosi odpowiednio 8 i 9,6 godzin. Lek i jego metabolity wydalają się głównie przez nerki w moczu. W ciągu 24 godzin ok. 28% podanej dawki leku wydalą się w moczu. Jedynie ok. 4% leku wydalą się z kałem. Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 250 mg flutamidu stężenie w osoczu było niskie. W badaniach klinicznych u ochotników geriatrycznych zastosowano wielokrotne dawki flutamidu w ilości 250 mg trzy razy na dobę i uzyskano po podaniu czwartej dawki tzw. stan stacjonarny stężenia leku, jak i jego aktywnego metabolitu. Okres półtrwania czynnego metabolitu, po pojedynczej dawce w tej grupie chorych, wynosi ok. 8 godz., natomiast w stanie stacjonarnym wynosi on 9,6 godz. W stanie stacjonarnym stężenie flutamidu w osoczu, mieści się w zakresie 24-78 ng/ml i 94-96% flutamidu jest związane z białkami osocza. Również jego główny metabolit- hydroksyflutamid, występujący w stanie stacjonarnym w osoczu w stężeniu 1556-2284 ng/ml, jest w ponad 90% związany z białkami. Działanie leku na poziomie komórkowym występuje po ok. 2 godzinach od podania. U pacjentów z zaawansowanym rakiem stercza zmniejszenie dolegliwości bólowych obserwowano po 2-4 tygodniach leczenia. Nie stwierdzono zmiany podstawowych parametrów farmakokinetycznych flutamidu u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. W związku z tym nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku w tej grupie chorych. Flutamidu oraz alfa-hydroksyflutamidu nie udaje się usunąć z surowicy krwi metodą hemodializy.</p> <p>Flutamid EGIS jest stosowany w leczeniu zaawansowanego nowotworu gruczołu krokowego, gdy wskazane jest zahamowanie działania testosteronu. Lek jest również stosowany w skojarzeniu z lekami nazywanymi agonistami hormonu uwalnającego hormon luteinizujący (LHRH) w leczeniu ograniczonego raka gruczołu krokowego (stadium B2 lub T2b) oraz w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego guza naciekającego poza torebkę gruczołu (stadium C albo T3-T4), bez przerzutów lub z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych. Stosowany jest ponadto jako lek wspomagający u pacjentów wcześniej poddanych leczeniu agonistą LHRH, u pacjentów po orchidektomii oraz u pacjentów, którzy słabo reagowali lub źle tolerowali inne rodzaje leczenia hormonalnego.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zaawansowany rak gruczołu krokowego (stadium C albo T3-T4):</p> <p>Flutamid należy podawać łącznie z agonistą LHRH i kontynuować leczenie do uzyskania poprawy. Jeśli dochodzi do regresji guza lub stabilizacji jego rozrostu, leczenie kontynuuje się tak długo, jak długo pacjent reaguje pozytywnie na lek.</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p><b>Hepatotoksyczność</b></p>

Flutamid może działać hepatotoksycznie. U pacjentów z niewydolnością wątroby można zalecić długotrwałe leczenie tym produktem jedynie po wnikliwej ocenie indywidualnych korzyści leczenia w porównaniu z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. W wyniku uszkadzającego wątrobę działania flutamidu mogą wystąpić objawy takie jak: zmiany aktywności aminotransferaz, żółtaczka zastoinowa, marskość wątroby, encefalopatia wątrobowa. Objawy uszkodzenia czynności wątroby zwykle ustępują po odstawieniu leku lub po zmniejszeniu podawanej dawki flutamidu. Odnotowano jednakże przypadki postępującego uszkodzenia wątroby i zgonów związanych z ostrą niewydolnością wątrobową. Występowanie objawów uszkodzenia wątroby wymaga natychmiastowej interwencji lekarza. Przed rozpoczęciem leczenia flutamidem należy u pacjenta oznaczyć poziom aminotransferaz w surowicy. Leczenia flutamidem nie poleca się pacjentom, u których stężenie aminotransferaz jest 2-3 krotnie wyższe od górnej granicy normy. Należy okresowo badać laboratoryjnie czynność wątroby. Odpowiednie badania laboratoryjne należy wykonywać co miesiąc w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia i następnie okresowo kontrolować czynność wątroby. Należy również przeprowadzić odpowiednie badania laboratoryjne w razie pojawienia się pierwszych objawów świadczących o zaburzeniu czynności wątroby, takich jak: świąd, ciemny mocz, utrzymujący się brak łaknienia, żółtaczka, ból pod prawym łukiem żebrowym lub niewyjaśnione objawy grypopodobne. Należy przerwać leczenie flutamidem lub zmniejszyć dawkę w przypadku:

- udokumentowanego badaniami laboratoryjnymi uszkodzenia wątroby lub żółtaczki, gdy biopsja nie wykazała przerzutów do wątroby;
- 2-3-krotnego wzrostu aktywności aminotransferaz bez objawów klinicznych.

Należy poinformować pacjentów o wymaganiu przerwania stosowania Flutamid EGIS u i zgłoszenia się po poradę medyczną natychmiast po pojawieniu się jakichkolwiek objawów zatrucia wątroby.

#### **Toksyczność metabolitu flutamidu 4-nitro-3-fluoro-metyloaniliny.**

Metabolit ten może wywierać działanie toksyczne charakterystyczne dla aniliny: methemoglobinemię, niedokrwistość hemolityczną i żółtaczkę zastoinową. Objawy te obserwowano w badaniach na zwierzętach i u pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na anilinę, np. u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-P), u palaczy. U tych pacjentów wskazane jest monitorowanie stężenia methemoglobiny.

#### **Inne**

Należy zachować ostrożność stosując flutamid u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Określenie stężenia swoistego antygenu dla gruczołu krokowego (PSA) może być przydatne do monitorowania reakcji pacjenta na leczenie. W przypadku stałego, znacznego zwiększenia stężenia PSA w czasie leczenia flutamidem i agonistą LHRH, należy ocenić stan kliniczny pacjenta. Stwierdzając progresję procesu nowotworowego jednocześnie ze zwiększeniem stężenia PSA, należy rozważyć kontynuowanie leczenia samym tylko agonistą LHRH.

U pacjentów z niewydolnością krążenia lek należy stosować z dużą ostrożnością, ponieważ powoduje on zatrzymanie wody w ustroju.

Flutamid wpływa na płodność mężczyzn, zmniejszając liczbę plemników w nasieniu. Ponadto zmniejszenie płodności może wynikać także z hamowania uwalniania testosteronu przez agonistę LHRH stosowanego jednocześnie z flutamidem.

U niektórych pacjentów może wystąpić zmiana barwy moczu na kolor od pomarańczowego do żółtozielonego bez innych objawów klinicznych, co przypisuje się flutamidowi lub jego metabolitom. Flutamid EGIS przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u mężczyzn. W czasie leczenia należy stosować środki antykoncepcyjne. U mężczyzn przewlekłe leczonych flutamidem bez poprzedniej kastracji farmakologicznej lub chirurgicznej należy w regularnych odstępach czasu wykonywać badanie liczby plemników.

**Terapia antyandrogenowa może wydłużać odstęp QT.**

U pacjentów, u których w przeszłości obserwowano wydłużenie odstępu QT albo należących do grup zwiększonego ryzyka tego zaburzenia, a także u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstępy QT, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Flutamid EGIS lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając ryzyko wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

#### Wpływ na wyniki testów laboratoryjnych

W czasie długotrwałego leczenia lub ciężkiego uszkodzenia wątroby obserwuje się zwiększenie aktywności AspAT i AlAT w surowicy. Ponadto może wystąpić zwiększenie stężenia bilirubiny, kreatyniny, estradiolu i testosteronu w surowicy. W ciężkich przypadkach może to prowadzić do zwiększonego ryzyka dławicy piersiowej i niewydolności serca. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując flutamid w obecności choroby sercowo-naczyniowej. Flutamid może nasilać obrzęki i opuchnięcie wokół kostek u podatnych pacjentów. Zwiększone stężenie estradiolu podczas stosowania flutamidu zwiększa podatność pacjenta na wystąpienie zakrzepu z zatorami.

Każda tabletkę zawiera 40,2 mg laktozy jednowodnej. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Rozpoczęcie leczenia flutamidem powinno się odbywać pod kontrolą specjalisty. Lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby i skłonnością do zakrzepów.

### 10.10.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Flutamid egis (flutamid) jest refundowany w warunkach polskich w ramach listy aptecznej (MZ 18/02/2021).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## 10.11 Opis komparatora – Androcur (octan cyproteronu)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Androcur z dnia 6 kwietnia 2020 r. (*ChPL Androcur 2020*).

Tabela 64. Opis komparatora – Androcur (octan cyproteronu).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bayer AG Kaiser-Wilhelm-Allee 1 51373 Leverkusen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	502/Z R/2221
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.09.1979 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.10.2013 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	06.04.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Hormony płciowe i modulatory układu płciowego- antyandrogeny
	Kod ATC	G03H A01
	Dostępne preparaty	Androcur, 50 mg, tabletki
		<u>Mechanizm działania:</u>
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Androcur jest antyandrogennym lekiem hormonalnym. U kobiet stwierdza się korzystny wpływ leku na stany zależne od androgenów, takie jak patologiczny porost włosów w hirsutyzmie, łysienie androgenne i nasilenie czynności gruczołów łojowych w przebiegu trądziku i łojotoku w wyniku kompetycyjnego wypierania androgenów z narządów docelowych. Dodatkowe działanie terapeutyczne ma obniżenie stężenia androgenów, które wynika z antygonadotropowych właściwości cyproteronu octanu. Zmiany te są odwracalne po odstawieniu leku. W trakcie leczenia skojarzonego z

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



produktem Diane-35 dochodzi do zahamowania czynności jajników. U mężczyzn podczas leczenia produktem Androcur dochodzi do tłumienia popędu seksualnego i potencji oraz zahamowania czynności gonad. Zmiany te są odwracalne po odstawieniu leku. Cyproteronu octan hamuje kompetycyjnie wpływ androgenów na zależne od nich narządy docelowe, np. chroni gruczoł krokowy przed działaniem androgenów pochodzących z gonad i (lub) kory nadnerczy. Cyproteronu octan wywiera centralne działanie hamujące. Jego działanie antygonadotropowe prowadzi do zmniejszenia syntezy testosteronu w jądrach, a w związku z tym do zmniejszenia stężenia testosteronu we krwi. Działanie antygonadotropowe cyproteronu octanu uzyskuje się również wtedy, gdy substancję tę kojarzy się z agonistami GnRH. Cyproteronu octan powoduje zmniejszenie początkowego wzrostu stężenia testosteronu wywołwanego przez tę grupę substancji. Podczas stosowania dużych dawek cyproteronu octanu obserwowano niekiedy niewielkie zwiększenie stężenia prolaktyny.

#### Właściwości farmakokinetyczne

##### *Wchłanianie*

Cyproteronu octan wchłania się całkowicie po podaniu doustnym w szerokim zakresie dawek. Całkowita biodostępność cyproteronu octanu wynosi 88% dawki.

##### *Dystrybucja*

Przyjęcie 50 mg cyproteronu octanu prowadzi do uzyskania maksymalnego stężenia leku w osoczu w wysokości około 140 ng/ml po około 3 godzinach. Następnie stwierdzano zmniejszenie stężenia leku w osoczu w okresie od 24 do 120 godzin, z terminalnym okresem półtrwania wynoszącym  $43,9 \pm 12,8$  godz. Ustalono, że całkowity klirens cyproteronu octanu wynosi  $3,5 \pm 1,5$  ml/min/kg. Cyproteronu octan jest prawie wyłącznie związany z albuminami osocza. Około 3,5 do 4% całkowitej dawki leku występuje w postaci niezwiązanej. Ze względu na to, że wiązanie z białkami jest nieswoiste, zmiany stężenia SHBG (globuliny wiążącej hormony płciowe) nie wpływają na farmakokinetykę octanu cyproteronu. Ze względu na długi okres półtrwania fazy dystrybucji terminalnej z osocza (surowicy) oraz dobowe przyjmowanie leku, może dochodzić do kumulacji cyproteronu octanu w surowicy ze współczynnikiem około 3 w trakcie wielokrotnego, codziennego podawania.

##### *Metabolizm/Biotransformacja*

Cyproteronu octan jest metabolizowany za pośrednictwem różnych szlaków metabolicznych, w tym na drodze hydroksylacji i koniugacji. Głównym metabolitem w osoczu jest jego 15 $\beta$ -hydroksypochozna. Pierwsza faza przemian metabolicznych cyproteronu octanu jest przede wszystkim katalizowana przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450.

##### *Wydalenie*

Pewna część podanej dawki ulega wydalaniu w postaci niezmienionej z żółcią. Większość dawki jest wydalana w postaci metabolitów z moczem i z żółcią w stosunku 3:7. Ustalono, że okres połowicznej eliminacji przez nerki i z żółcią wynosi 1,9 doby. Metabolity były eliminowane z osocza z podobną szybkością (okres półtrwania: 1,7 doby)

Tłumienie popędu w dewiacjach seksualnych.

Leczenie antyandrogenowe w przypadkach nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego.

#### **Sposób podawania:**

Podanie doustne.

#### **Wskazanie**

#### **Dawkowanie i sposób podawania**

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Tabletki należy przyjmować po posiłkach, popijając je niewielką ilością płynu.

**Dawkowanie u mężczyzn:**

Maksymalna dawka dobową to 300 mg.

*Tłumienie popędu w dewiacjach seksualnych*

Na ogół leczenie rozpoczyna się od stosowania 1 tabletki produktu Androcur dwa razy na dobę. Może być konieczne zwiększenie dawki do 2 tabletek dwa razy na dobę lub nawet do 2 tabletek trzy razy na dobę przez krótki czas. W przypadku uzyskania zadowalającej odpowiedzi na leczenie należy dążyć wszelkimi staraniami, aby utrzymać efekt terapeutyczny stosując najmniejszą możliwą dawkę. Dość często wystarcza 1/2 tabletki dwa razy na dobę. Przy ustalaniu dawki podtrzymującej lub przerywaniu stosowania produktu nie należy zmniejszać dawkowania w sposób nagły, lecz stopniowo. W tym celu dawkę dobową należy zmniejszać o 1 tabletkę, a najlepiej o 1/2 tabletki, w odstępach co kilka tygodni. Aby ustabilizować efekt terapeutyczny, konieczne jest przyjmowanie produktu Androcur przez dłuższy czas, w razie możliwości równocześnie prowadząc psychoterapię.

*Leczenie antyandrogenowe w przypadku nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego*

2 tabletki produktu Androcur od dwóch do trzech razy na dobę (= 200 do 300 mg). Tabletki należy przyjmować po posiłkach, popijając je niewielką ilością płynu. Nie należy przerywać leczenia ani zmniejszać dawki po uzyskaniu poprawy lub remisji klinicznej.

*W celu obniżenia stopnia początkowego zwiększenia stężenia męskich hormonów płciowych w terapii skojarzonej agonistami GnRH*

Początkowo po 2 tabletki produktu Androcur dwa razy na dobę (= 200 mg) w monoterapii przez 5-7 dni, a następnie po 2 tabletki produktu Androcur dwa razy na dobę (= 200 mg) przez 3-4 tygodnie, w skojarzeniu z agonistą GnRH w dawkach zalecanych przez podmiot odpowiedzialny (patrz informacje dotyczące agonistów GnRH)

*W leczeniu uderzeń gorąca u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej analogami GnRH lub po wykonanej orchidektomii*

1 do 3 tabletek produktu Androcur na dobę (50 do 150 mg) ze stopniowym zwiększaniem dawkowania do 2 tabletek trzy razy na dobę (300 mg) w razie potrzeby.

**Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów**

*Dzieci i młodzież*

Produkt Androcur jest przeznaczony wyłącznie dla pacjentów po zakończeniu dojrzewania płciowego. Brak danych sugerujących potrzebę dostosowania dawkowania. Androcur nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Produktu Androcur nie należy stosować przed zakończeniem procesu dojrzewania płciowego, ponieważ nie można wykluczyć jego niekorzystnego wpływu na wzrost kości długich oraz, na jeszcze nieustabilizowane, osie czynności wewnętrzwydzielniczej.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma danych sugerujących potrzebę zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.

*Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Androcur jest przeciwwskazany u pacjentów ze schorzeniami wątroby (do czasu przywrócenia czynności wątroby do wartości uznanych za normę).

*Pacjenci z niewydolnością nerek*

Nie ma danych sugerujących potrzebę zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek.

**Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą produktu Androcur;
- choroby wątroby;
- zespół Dubina-Johnsona, zespół Rotor'a;
- istniejące lub przebyte nowotwory wątroby (o ile nie są one przerzutami raka gruczołu krokowego);
- choroby wyniszczające (z wyjątkiem nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego);
- ciężka, przewlekła depresja;
- istniejące zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- istniejący bądź przebyte oponiak

**Wątroba**

U pacjentów leczonych produktem Androcur obserwowano przypadki bezpośredniego toksycznego oddziaływania na wątrobę, w tym żółtaczkę, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby. Zgłaszano również przypadki prowadzące do zgonu u pacjentów stosujących Androcur w dawce 100 mg i większej. Większość zgłoszonych przypadków śmiertelnych wystąpiła u mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. Toksyczność jest związana z wielkością dawki i na ogół pojawia się po kilku miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Badania czynności wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia, w regularnych odstępach w trakcie leczenia oraz przy każdym pojawieniu się jakichkolwiek objawów podmiotowych lub przedmiotowych sugerujących hepatotoksyczność. W razie potwierdzenia hepatotoksyczności należy odstawić produkt Androcur, chyba że stwierdzone objawy można wyjaśnić obecnością innych czynników, np. przerzutów nowotworowych – wówczas można kontynuować stosowanie produktu Androcur, jeżeli spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. Po zastosowaniu produktu Androcur, obserwowano występowanie łagodnych oraz złośliwych nowotworów wątroby (u mężczyzn bardzo rzadko), mogących prowadzić do zagrażającego życiu krwotoku do jamy brzusznej. W razie wystąpienia nasilonych dolegliwości brzusznych, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej, w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić potencjalną obecność nowotworu wątroby.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania****Oponiak**

Obserwowano przypadki oponiaków (pojedyncze lub wiele), których występowanie kojarzono z długotrwałym (kilka lat) stosowaniem octanu cyproteronu, w dawce 25 mg i większej. Na początku menopauzy należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka leczenia z zastosowaniem produktu Androcur 50. Jeśli u pacjenta leczonego produktem Androcur wykryto obecność oponiaka, leczenie tym produktem musi zostać przerwane.

**Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe**

U pacjentów stosujących produkt Androcur stwierdzano zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, chociaż nie ustalono związku przyczynowego z tym lekiem. Pacjenci z przebytymi incydentami: żylnych bądź tętniczych zaburzeń zakrzepowych lub zakrzepowo-zatorowych (np. zakrzepicą żył głębokich, zatorom tętnicy płucnej, zawałem serca) lub z udarem mózgu w wywiadzie bądź z zaawansowanymi chorobami nowotworowymi są narażeni na podwyższone ryzyko wystąpienia następnych incydentów zakrzepowo-zatorowych. U pacjentów z nieoperacyjnym rakiem gruczołu krokowego z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie lub chorych na niedokrwistość sierpowatokrwinkową lub ciężką cukrzycę ze zmianami naczyniowymi, przed przepisaniem produktu Androcur należy przeprowadzić staranną ocenę bilansu korzyści do ryzyka leczenia.

**Anemia**

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

U mężczyzn raportowano przypadki anemii podczas stosowania produktu Androcur. Z tego względu należy regularnie kontrolować liczbę krwinek czerwonych.

#### **Cukrzyca**

W przypadku pacjentów chorych na cukrzycę konieczna jest ścisła obserwacja lekarska, ponieważ podczas stosowania produktu Androcur może dojść do zmiany zapotrzebowania na doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę.

#### **Duszność**

W trakcie stosowania leczenia dużymi dawkami produktu Androcur, może wystąpić uczucie duszności. W diagnostyce różnicowej należy wówczas uwzględnić znane działanie stymulujące oddychanie wywierane przez progesteron i syntetyczne progestageny, z towarzyszącą hipokapnią i skompensowaną zasadowicą oddechową. Nie uważa się, aby te objawy wymagały leczenia.

#### **Czynność kory nadnerczy**

Podczas leczenia należy regularnie kontrolować czynność kory nadnerczy, ponieważ wyniki badań przedklinicznych sugerują możliwość jej osłabienia ze względu na korynkosteroidowe działanie produktu Androcur podawanego w wysokich dawkach.

#### **Inne stany**

Produkt Androcur zawiera 105,5 mg laktozy w tabletkach i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kompetencje niezbędne do zastosowania  
wnioskowanej interwencji

Bd.

### 10.11.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Androcur (octan abirateronu) jest refundowany w warunkach polskich w ramach listy aptecznej (MZ 18/02/2021).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## 10.12 Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego

Tabela 65. Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego (MZ 18/02/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań refundacyjnych	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Cyproteroni acetat</i>	Androcur, tabl., 50 mg	39,56	41,54	49,62	42,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	F64.0 (wg ICD-10)	30%	19,90
<i>Cyproteroni acetat</i>	Androcur, tabl., 50 mg	88,56	92,99	106,14	106,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	F64.0 (wg ICD-10)	30%	31,84
<i>Degarelik</i>	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	1496,29	1571,10	1619,24	1619,24	Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego		ryczałt	9,48
<i>Degarelik</i>	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	498,71	523,65	549,24	549,24	Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego		ryczałt	3,20
<i>Flutamidum</i>	Apo-Flutam, tabl. powł., 250 mg	17,23	18,09	23,22	21,46	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	1,76

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań refundacyjnych	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Flutamidum	Apo-Flutam, tabl. powł., 250 mg	51,84	54,43	64,37	64,37	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Flutamidum	Flutamid Egis, tabl., 250 mg	54,00	56,70	67,25	67,25	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	477,36	501,23	525,64	525,60	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	9,00
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	151,20	158,76	175,20	175,20	<2>Nowotwory złośliwe- Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	3,20
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg	151,20	158,76	175,20	175,20	<1>Nowotwory złośliwe- Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe- Rak prostaty; <2>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	3,20

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań refundacyjnych	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						jajników – refundacja do 3 cykli			
<i>Goserelinum</i>	Xanderla LA, implant w amp-strz., 10,8 mg	453,60	476,28	500,69	500,69	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	8,96
<i>Goserelinum</i>	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	232,20	243,81	260,25	175,20	<2>Nowotwory złośliwe- Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe- Rak prostaty;	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	88,25
<i>Goserelinum</i>	Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	773,63	812,31	836,72	525,60	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	320,08
<i>Leuprorelinum</i>	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	598,18	628,09	653,34	563,14	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	99,80

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań refundacyjnych	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Leuprorelinum</i>	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1128,73	1185,17	1223,19	1126,29	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	116,10
<i>Leuprorelinum</i>	Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 7.5 mg	255,73	268,52	285,27	187,71	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	100,76
<i>Leuprorelinum</i>	Leuprostin, implant, 3.6 mg	190,08	199,58	216,33	187,71	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	31,82
<i>Leuprorelinum</i>	Leuprostin, implant, 5 mg	517,21	543,07	568,33	563,14	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	14,79
<i>Triptorelinum</i>	Diphereline SR 11,25 mg, proszek i	559,44	587,41	612,67	563,14	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji	ryczałt	59,13

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań refundacyjnych	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg						seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu		
<i>Triptorelinum</i>	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	270,00	283,50	299,94	175,20	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	127,94

Tabela 66. Refundacja leków w ramach listy C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 18/02/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Bicalutamidum</i>	Bicalutamide Accord, tabl. powl., 50 mg	1002.0, Bicalutamidum	18,36	19,28	19,28	C.2.	bezpłatny	0
<i>Bicalutamidum</i>	Bicalutamide Polpharma 50 mg, tabl. powl., 50 mg	1002.0, Bicalutamidum	53,99	56,69	53,87	C.2.	bezpłatny	0
<i>Bicalutamidum</i>	Binabic, tabl. powl., 150 mg	1002.0, Bicalutamidum	156,71	164,55	161,61	C.2.	bezpłatny	0
<i>Bicalutamidum</i>	Binabic, tabl. powl., 50 mg	1002.0, Bicalutamidum	51,30	53,87	53,87	C.2.	bezpłatny	0

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	432,00	453,60	453,60	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	54,00	56,70	56,70	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	216,00	226,80	226,80	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	C.19.	bezpłatny	0
<i>Docetaxelum</i>	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	C.19.	bezpłatny	0

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



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

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



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

Erleada® (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej [REDACTED]

## 10.14 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja WHO nowotworów gruczołu krokowego ( <i>Inamura 2018</i> ).....	17
Tabela 2. Definicje podgrup raka gruczołu krokowego z uwzględnieniem androgenowrażliwości ( <i>Fizazi 2019, Smith 2018, AUA/ASTRO/SUO 2021</i> ).....	19
Tabela 3. Definicje podgrup pacjentów z rozpoznaniem mHSPC ( <i>Fizazi 2017, Sweeney 2015, Millikan 2008, CUA-CUOG 2020, Weiner 2019</i> ).....	19
Tabela 4. [REDACTED].....	20
Tabela 5. [REDACTED].....	21
Tabela 6. Charakterystyka poszczególnych technik obrazowania ( <i>NCCN 2.2021</i> ).....	23
Tabela 7. Ryzyko raka gruczołu krokowego w korelacji z poziomem PSA ( <i>EAU/ESUR/EANM 2021</i> ).....	25
Tabela 8. Uproszczona klasyfikacja kliniczna TNM zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego (rewizja 8. z 2017 r.) ( <i>Krzemieniecki 2020</i> ).....	26
Tabela 9. Grupy rokownicze wg skali Gleasona - ISUP ( <i>Humphrey 2016, EAU/ESUR/EANM 2021</i> ).....	27
Tabela 10. Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężenia PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona ( <i>Stelmach 2013</i> ).....	28
Tabela 11. Mediana przeżycia pacjentów w zależności od poziomu PSA po 7. miesiącach ADT ( <i>EAU/ESUR/EANM 2021</i> ).....	29
Tabela 12. Mediana przeżycia pacjentów z mHSPC w zależności od wcześniej zastosowanego leczenia oraz obciążenia chorobą ( <i>APCCC 2019a</i> ).....	30
Tabela 13. Dane epidemiologiczne dotyczące raka gruczołu krokowego na świecie ( <i>GLOBOCAN 2020</i> ).....	32
Tabela 14. Dane epidemiologiczne dotyczące raka gruczołu krokowego w zależności od regionu w 2018 r. ( <i>GLOBOCAN 2019</i> ).....	33
Tabela 15. Umieralność wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w 2015 r. i szacunkowe dane na rok 2020 ( <i>Carioli 2020</i> ).....	35
Tabela 16. Wskaźniki śmiertelności standaryzowane pod względem wieku w krajach europejski w poszczególnych latach, oszacowanie wskaźników na rok 2020 ( <i>Carioli 2020</i> ).....	35
Tabela 17. Rozkład częstości nowych rozpoznań raka gruczołu krokowego oraz zgonów w zależności od wieku pacjenta ( <i>SIOG 2019</i> ).....	36
Tabela 18. Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i umieralności na raka gruczołu krokowego wśród mężczyzn w Polsce w latach 2000 – 2018 ( <i>KRN 2021</i> ).....	37
Tabela 19. Oszacowania liczebności populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w Polsce ( <i>AWA Xtandi 2014</i> ).....	38
Tabela 20. Liczebność populacji wnioskowanej dla produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel) według danych NFZ ( <i>AWA Jevtana 2018</i> ).....	38



Tabela 21. Liczebność populacji wnioskowanej dla produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) oraz Nubequa (darolutamid) według danych NFZ ( <i>AWA Xtandi 2020, AWA Nubequa 2020</i> ).....	39
Tabela 22. Liczebność pacjentów uczestniczących w programie lekowym B.56 w latach 2017 i 2018 z podziałem na poszczególne technologie lekowe ( <i>NFZ 2019</i> ).....	39
Tabela 23. Liczba pacjentów hospitalizowanych w Polsce z powodu raka gruczołu krokowego w latach 2011-2018 ( <i>NFZ 2019</i> ).....	39
Tabela 24. Liczba procedur jednoczasowego wycięcia obu jąder przeprowadzonych w Polsce w latach 2013-2018 ( <i>NFZ 2019</i> ).....	40
Tabela 25. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 ( <i>ZUS 2020</i> ). ....	40
Tabela 26. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C61 ( <i>ZUS 2020</i> ).....	41
Tabela 27. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem gruczołu krokowego ( <i>ZUS 2020</i> ). ....	42
Tabela 28. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C61 ( <i>ZUS 2020</i> ).....	43
Tabela 29. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka gruczołu krokowego ( <i>NFZ 2019</i> ). ....	44
Tabela 30. Najważniejsze rodzaje leczenia raka gruczołu krokowego ( <i>Stelmach 2013, NCCN 2.2021</i> ). ....	50
Tabela 31. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Urologicznego ( <i>PTU 2011</i> ). ....	55
Tabela 32. Leki stosowane w leczeniu raka gruczołu krokowego. ....	56
Tabela 33. Główne założenia programu lekowego B.56 "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)" ( <i>MZ 18/02/2021</i> ). ....	59
Tabela 34. Leki oceniane przez AOTMiT w nowych wskazaniach. ....	60
Tabela 35. Zalecenia dotyczące leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego wraz z siłą rekomendacji ( <i>EAU/ESUR/EANM 2021</i> ).....	63
Tabela 36. Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z mCNPC ( <i>NCCN 2.2021</i> ).....	64
Tabela 37. Podsumowanie zaleceń CUA-CUOG ( <i>CUA-CUOG 2020</i> ). ....	68
Tabela 38. Algorytm leczenia przerzutowego, wrażliwego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego w zależności od postaci choroby ( <i>ESMO 2020</i> ). ....	70
Tabela 39. Rekomendacje APCCC dotyczące leczenia mHSPC ( <i>APCCC 2020</i> ).....	71
Tabela 40. Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego. ....	77
Tabela 41. Opis ocenianej interwencji – Erleada (apalutamid).....	90
Tabela 42. Wnioski Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące oceny produktu leczniczego Erleada (apalutamid). ....	94

Tabela 43. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu mCSPC.....	95
Tabela 44. Dobór komparatorów dla produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w leczeniu mHSPC.....	100
Tabela 45. Kryteria PICOS.....	104
Tabela 46. Siła rekomendacji (AUA/ASTRO/SUO 2021).....	110
Tabela 47. Poziom dowodów naukowych (AUA/ASTRO/SUO 2021). ....	110
Tabela 48. Klasyfikacja siły zaleceń wytycznych klinicznych (NCCN 2.2021). ....	111
Tabela 49. Klasyfikacja siły zaleceń wytycznych klinicznych (PTU 2011). ....	112
Tabela 50. Stopień zaleceń (PTU 2011). ....	112
Tabela 51. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych EAU/ESUR/EANM (EAU/ESUR/ EANM 2021). ....	112
Tabela 52. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych ESMO (ESMO 2020).....	113
Tabela 53. Klasyfikacja rekomendacji opracowanych w wytycznych JUA (JUA 2017). ....	114
Tabela 54. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych SEOM (SEOM 2018).....	114
Tabela 55. Klasyfikacja siły zaleceń w aktualnych wytycznych CCAFU (CCAFU 2020). ....	115
Tabela 56. Opis komparatora – Reseligo (goserelina). ....	116
Tabela 57. Opis komparatora – Eligard (leuprorelina). ....	121
Tabela 58. Opis komparatora – Leuprostin (leuprorelina). ....	127
Tabela 59. Opis komparatora – Diphereline SR (triptorelina). ....	131
Tabela 60. Opis komparatora – Firmagon (degarelik). ....	136
Tabela 61. Opis komparatora – Bicalutamid Accord (bikalutamid). ....	140
Tabela 62. Opis komparatora – Apo-flutam (flutamid). ....	143
Tabela 63. Opis komparatora – Flutamid egis (flutamid). ....	148
Tabela 64. Opis komparatora – Androcur (octan cyproteronu). ....	152
Tabela 65. Komparatory refundowane w Polsce w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego (MZ 18/02/2021).....	157
Tabela 66. Refundacja leków w ramach listy C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 18/02/2021). ....	161
Tabela 67. Wnioskowany program lekowy. ....	163

## Spis Wykresów

Wykres 1. Podsumowanie możliwości terapeutycznych u pacjentów z mCSPC ( <i>Tsao 2020</i> ). .....	53
---	----

## Piśmiennictwo

- Agarwal 2019** Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Gomes AJPS, Chung BH, Ozguroglu M, Soto AJ, Merseburger AS, Uemura H, Ye D, Given R, Cella D, Basch E, Miladinovic B, Dearden L, Deprins K, Naini V, Lopez-Gitlitz A, Chi KN. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* Volume 20, ISSUE 11, P1518-1530, November 01, 2019.
- Albertsen 1997** Albertsen PC, Aaronson NK, Muller MJ, Keller SD, Ware JE. Health-related quality of life among patients with metastatic prostate cancer. *Urology* 49: 207-2017. 1997.
- Alhanafy 2018** Alhanafy AM, Zanaty F, Ibrahim R, Omar S. Prognostic Factors for Hormone Sensitive Metastatic Prostate Cancer: Impact of Disease Volume. *Asian Pac J Cancer Prev*, 19 (4), 1113-1118
- AOTMiT 117/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Xtandi (enzalutamid). Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6096-117-2019-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 16.05.2020 r.
- AOTMiT 132/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Xtandi (enzalutamid). Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6792-132-2020-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 210/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Jevtana (kabazytaksel). Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 16.05.2020 r.
- AOTMiT 226/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Xgeva (denosumab). Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6993-226-2020-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- AOTMiT 251/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zytiga (octan abirateronu). Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7043-251-2020-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- AOTMiT 259/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Nubeqa (darolutamid). Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7059-259-2020-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- AOTMiT 260/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Xtandi (enzalutamid). Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7061-260-2020-zlc>

Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.

**AOTMiT 49/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Jevtana (kabazytaksel). Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5951-49-2019-zlc>

Data ostatniego dostępu: 16.05.2020 r.

**AOTMiT 8/2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Lynparza (olaparib). Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7239-8-2021-zlc>

Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.

**APCCC 2017** Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, Carver B, Castellano D, Chung BH, Clarke N, Daugaard G, Davis ID, de Bono J, Borges dos Reis R, Drake CG, Efstathiou REE, Evans CP, Fanti S, Feng F, Fizazi K, Frydenberg M, Gleave M, Halabi S, Heidenreich A, Higano CS, James N, Kantoff P, Kellokumpu-Lehtinen PL, Khauli RB, Kramer G, Logothetis C, Maluf F, Morgans AK, Morris MJ, Mottet N, Murthy V, Oh W, Ost II P, Padhani AR, Parker C, Pritchard CC, Roach M, Rubin MA, Charles Ryan C, Saad F, Sartor O, Scher H, Sella A, Shore N, Smith M, Soule H, Sternberg CN, Suzuki H, Sweeney C, Sydes MR, Tannock I, Tombal B, Valdagni R, Wiegel T, Omlin A. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *European Urology* 73 (2018) 178-211.

**APCCC 2019a** Sweeney C. Which systemic therapy for which patient with newly diagnosed metastatic prostate cancer. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/apccc-2019/114702-apccc-2019-which-systemic-therapy-for-which-patients-with-newly-diagnosed-metastatic-prostate-cancer.html>

Data ostatniego dostępu: 07.12.2020 r.

**APCCC 2020** Chiong E, Murphy DG, Akaza H, Buchan NC, Chung BH, Kanesvaran R, Khochikar M, Letran J, Lojanapiwat B, Ng CF, Ong T, Pu Y-S, Saad M, Schubach K, Turkeri L, Umbas R, Vu LC, Williams S, Y D, ANZUP Cancer Trials Group, Davis ID. Management of patients with advanced prostate cancer in the Asia Pacific region: 'realworld' consideration of results from the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *BJU Int.* 2019 Jan;123(1):22-34.

**Armstrong 2019** Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzi A. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 32 (November 10, 2019) 2974-2986.

**ASCO 2021** Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, Wade JL 3rd, Bennett CL, Scher HI, Nguyen PL, Gleave M, Morgan SC, Loblaw A, Sachdev S, Graham DL, Vapiwala N, Sion AM, Simons VH, Talcott J. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021; 39(11): 1274-1305.

- ATOMiT 297/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Erleada. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6477-297-2019-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 15.05.2020 r.
- AUA/ASTRO/SUO 2021** Lowrance WT, Breau RH, Chou R et al: Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. J Urol 2021; 205: 14
- AWA Jevtana 2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Jevtana. Analiza weryfikacyjna. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc>  
Data ostatniego dostępu: 24.05.2020 r.
- AWA Nubequa 2020** Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Nubequa (darolutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Nr: OT.4331.42.2020. Data ukończenia 10.12.2020 r.
- AWA Xtandi 2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Xtandi. Analiza weryfikacyjna. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3375>  
Data ostatniego dostępu: 24.05.2020 r.
- AWA Xtandi 2020** Analiza weryfikacyjna. Wnioski o objęcie refundacją leków Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Nr: OT.4331.43.2020. Data ukończenia 16.12.2020 r.
- Bailar 1966** Bailar JC III, Mellinger GT, Gleason DF. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation—preliminary report. Cancer Chemother Rep. 1966;50(3):129–36.
- Barata 2020** Barata P, Swami U, Agerwal N. The addition of apalutamide to ADT in the treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer: safety and efficacy. Expert Rev Anticancer Ther. 2020 Mar;20(3):147-150.
- Buzzoni 2015** Buzzoni C, Auvinen A, Roobot MJ, Carlsson S, Moss SM, Puliti D, Goning HJ, Bangma CH, Denis LJ, Kwatkowski M, Lujan M, Nelen V, Paez A, Randazzo M, Rebillard X, Tammela TLJ, Villers A, Hugosson J, Schroder FH, Zappa M. Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific Antigen Testing: New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. European Urology 68 (2015) 885-890.
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Erleada (apalutamide) final recommendation. April 22, 2020 r.
- Carioli 2020** Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, Vecchia C LA, Negri E, Malvezzi M. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. European Society for Medical Oncology. Annals of Oncology 2020, volume 31, issue 5.
- CCAFU 2020** Rozet F, Hennequin C, Beuzeboc P, Mathieu R, Mongiat-Artus P, Beauval J-B, Cormier L, Fromont-Hankard G, Ploussard G, Renard-Penna R, Brureau L, Mejean A. Recommandations franc ,aises du comité de cancérologie de l’AFU pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-sensible—actualisation 2020. Prog Urol (2020).

- Chi 2019** Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Gomes AJPS, Given R, Soto AJ, Merseburger AS, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li PDJ, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy PDS, Pharm B, Chowdhury S. Apalutamide for Metastatic, Castration Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24.
- CHMP 2018** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (initial authorisation). Erleada (apalutamide). EMA/CHMP/784876/2018. 15 November 2018.
- CHMP 2019** European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (initial authorisation). Erleada (apalutamide). EMA/CHMP/672735/2019. 12 December 2019.
- ChPL Androcur 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Androcur dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 07.12.2020 r.
- ChPL Apo-Flutam 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Apo-Flutam. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 07.12.2020 r.
- ChPL Bicalutamide Accord 2019** Charakterystyka produktu leczniczego Bicalutamide Accord. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 07.12.2020 r.
- ChPL Bicalutamide Polpharma 2016** Charakterystyka produktu leczniczego Bicalutamide Polpharma. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 07.12.2020 r.
- ChPL Binabic 2014** Charakterystyka produktu leczniczego Binabic. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 07.12.2020 r.
- ChPL Diphereline SR 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Diphereline SR. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 07.12.2020 r.
- ChPL Docetaxel-Accord 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Docetaxel Accord. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/docetaxel-accord>  
Data ostatniego dostępu: 07.12.2020 r.
- ChPL Eligard 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Eligard z dnia 16.08.2020 r. Dostęp online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 06.12.2020 r.
- ChPL Erleada 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada (apalutamid) 12/04/2021 Erleada - EMEA/H/C/004452 - II/0008 z dnia 12/04/2021.  
Data ostatniego dostępu: 18.04.2021 r.
- ChPL Firmagon 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Firmagon z dnia 24.07.2020 r. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/firmagon>  
Data ostatniego dostępu: 06.12.2020 r.

- ChPL Flutamid egis 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Flutamid Egis. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 06.12.2020 r.
- ChPL Jevtana 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Jevtana dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jevtana>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- ChPL Leuprostin 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Leuprostin z dnia 31.05.2020 r. Dostęp online pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 06.12.2020 r.
- ChPL Nubeqa 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Nubeqa dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- ChPL Reseligo 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Reseligo dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- ChPL Xofigo 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Xofigo dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xofigo>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- ChPL Xtandi 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- ChPL Zoladex 2009** Charakterystyka produktu leczniczego Zoladex dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- ChPL Zoladex LA 2008** Charakterystyka produktu leczniczego Zoladex LA. Dostęp on-line pod adresem: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- ChPL Zytiga 2020** Charakterystyka Produktu leczniczego Zytiga. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en>  
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- CUA-CUOG 2020** So AI, Chi KN, Danielson B, Fleshner NE, Kapoor A, Niazi T, Pouliot F, Rendon RA, Shayegan B, Sridhar S, Vigneault E, Saad F. Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naive and castration-sensitive prostate cancer. : Can Urol Assoc J 2020;14(2):17-23.
- Czaderny 2018** Czaderny K. Wysoka umieralność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce. Analiza przestrzenna, czasowa i strukturalna. Przegl epidemiol 2018; 72(2): 235-246.
- Davis 2019** Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Sweeney



- CJ; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121-131.
- EAU 2017** European Association of Urology. EAU Handbook of Guidelines Development. Update: Jul 2017.
- EAU/ESUR/EANM 2021** European Association of Urology. Dostęp on-line pod adresem: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1>  
Data ostatniego dostępu: 07.04.2021 r.
- Eble 2004** Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press 2004. World Health Organization Classification of Tumors;vol 7.
- EMA 2017** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 10.05.2020 r.
- EMA 2019** European Medicines Agency. Erleada (apalutamide). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>  
Data ostatniego dostępu: 06.05.2020 r.
- ESMO 2020** Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31 (9): 1119-1134.
- FDA Erleada 2018** Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Erleada (apalutamide). Revised: 02/2018
- FDA Erleada 2019** Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Erleada (apalutamide). Revised: 09/2019
- Fizazi 2017** Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Ozguroglu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Porre PD, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:352-360
- Fizazi 2019** Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Ozguroglu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Sulur G, Luna Y, Li S, Mundle S, Chi KN. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):686-700
- GKV 2020** GKV Spitzenverband. Erleada. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen\\_nach\\_amnog/ebv\\_130b/ebv\\_nach\\_130b.jsp?submitted=true&sort=substance&descending=0&searchterm=erleada&status=Alle#arzneimittelliste](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/ebv_nach_130b.jsp?submitted=true&sort=substance&descending=0&searchterm=erleada&status=Alle#arzneimittelliste)  
Data ostatniego dostępu: 05.12.2020 r.
- Gleason 1966** Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):125-8.

- GLOBOCAN 2018** International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Prostate. Globocan 2018.
- GLOBOCAN 2019** International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Prostate. Globocan 2019.
- GLOBOCAN 2019a** International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Prostate. Globocan 2019. Poland.
- GLOBOCAN 2020** International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Prostate. Globocan 2020.
- Griend 2020** Griend DV, Vogelzang N, Lee WR, Richie JP, Savarese DMF. Molecular biology of prostate cancer. UpToDate 2020. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.uptodate.com/home>  
Data ostatniego dostępu: 10.05.2020 r.
- Guyatt 2008** Guyatt GH, Oxman AD. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008. Volume 336.
- HAS 2020** Haute autorite de Sante. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 10 JUIN 2020. apalutamide ERLEADA 60 mg, comprimé pelliculé Nouvelle indication.
- Herlemann 2018** Harlemann A, Washington SL, Cooperberg MR. Health Care Delivery for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Across the Globe. European Urology Focus 5 (2019) 155-158.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Hoyle 2018** Hoyle AP, Ali A, James ND, Cook A, Parker CC, de Bono JS, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Dearnaley DP, Brawley CD, Gilson C, Ingleby F, Gillissen S, Aebbersold DM, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Mason MD, Ritchie AWS, Russell M, Douis H, Parmar MKB, Sydes MR, Clarke NW. Abirateron in high- and low risk Metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Eur Urol 2019 Dec;76(6):719-728.
- Humphrey 2016** Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):106-119.
- Iacovelli 2018** Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Romano M, Fantinel E, Bimbatti D, Muraglia A, Porcaro AB, Siracusano S, Brunelli M, Mazzarotto R, Artibani W, Tortora G. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. Clin Genitourin Cancer. 2018 Jun;16(3):e645-e653
- ICD-10 2016** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/G60-G64>  
Data ostatniego dostępu: 27.02.2019 r.
- ICD-11 2018** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (2018) Dostęp on-line pod adresem: [https://icd.who.int/ct11\\_2018/icd11\\_mms/en/release#/](https://icd.who.int/ct11_2018/icd11_mms/en/release#/)  
Data ostatniego dostępu: 29.06.2018
- Inamura 2018** Inamura K. Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification. Oncotarget, 2018, vol. 9 (No. 18), pp: 14723-14737.

- IQWiG 2020** Gemeinsamet Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/#english>  
Data ostatniego dostępu: 05.12.2020 r.
- Ito 2018** Ito T, Grant L, Duckham BR, Ribbands AJ. Qualitative and Quantitative Assessment of Patient and Carer Experience of Chemotherapy (Docetaxel) in Combination with Androgen Deprivation Therapy (ADT) for the Treatment of Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). *Adv Ther.* 2018 Dec;35(12):2186-2200
- JUA 2017** Kakehi Y, Sugimoto M, Taoka R. Evidenced-based clinical practice guideline for prostate cancer (summary: Japanese Urological Association, 2016 edition). *International Journal of Urology* (2017) 24, 648—666.
- Kantoff 2020** Kantoff PW, Taplin ME, Smith JA. Initial staging and evaluation of men with newly diagnosed prostate cancer. *UpToDate*. Last updated: Oct 21, 2020.
- KE 2018** European commission. Public Health. Dostęp on-line pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/home\\_en](https://ec.europa.eu/health/home_en)  
Data ostatniego dostępu: 20.03.2020 r.
- Koo 2015** Koo KC, Park SU, Kim KH, Rha KH, Hong SJ, Yang S.C., Chung BH. Predictors of survival in prostate cancer patients with bone metastasis and extremely high prostate-specific antigen levels. *Prostate International* (2015), doi: 10.1016/j.pnil.2015.02.006
- Krahn 2013** Krahn MD, Bremner KE, Zagorski B, Alibhai SMH, Chen W, Tomlinson G, Mitsakakis N, Naglie G. Health Care Costs for State Transition Models in Prostate Cancer. *Med Decis Making* 2014;34:366–378
- KRN 2021** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp on-line pod adresem: [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_nowotwor](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor)  
Data ostatniego dostępu: 07.04.2021 r.
- Krzemieniecki 2020** Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A. Wybrane nowotwory. Rozdział 1. Rak gruczołu krokowego. W: Gajecki P. *Interna Szczeklika 2020*. Dostęp elektroniczny.
- Marteau 2014** Marteau F, Gimonet G, Gabriel S, Dinot J, Flinois A, LE Cleac'h JY. Epidemiology of Patients with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer in Europe and Australia. *Value Health.* 2014 Nov;17(7):A619.
- MD Anderson Cancer Center 2020** Md Anderson Cancer Center. The University of Texas. The Brief Pain Inventory. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html>  
Data ostatniego dostępu: 24.05.2020 r.
- Millikan 2008** Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, Brown MA, Moomey B, Do KA, Logothetis CJ. Phase III Trial of Androgen Ablation With or Without Three Cycles of Systemic Chemotherapy for Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 20;26(36):5936-42
- Morgans 2018** Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA, Carducci MA, Husain M, Garcia JA, Cella D, DiPaola RS, Patrick-Miller LJ. Quality of Life During Treatment

- With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1088-1095.
- Mottet 2018** Mottet N, Santis M, Briers E, Bourke L, Gillessen S, Grummet JP, Lam TB, Poel HG, Rouviere O, Bergh RCN, Cornford P. Updated guidelines for Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: abirateron acetate combined with castration is another standard. *European Urology* 73 (2018) 316-321.
- Moul 2012** Moul JW., Dawson N. Quality of Life Associated with Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer: A Review of the Literature. *Cancer Investigation*, 30:1–12, 2012.
- MPZ 2018** Mapy Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii 2018.  
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.mpz.mz.gov.pl/mapy-potrzeb-zdrowotnych-w-zakresie-onkologii-2018/>.  
Data ostatniego dostępu: 19.05.2020 r.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 18/02/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
- Nakazawa 2017** Nakazawa M, Paller C, Kyprianou N. Mechanisms of Therapeutic Resistance in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2017 February ; 19(2): 13.
- NCCN 2.2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2021 – February 17, 2021.
- NCPE 2020** National Centre for Pharmacoconomics Ireland. Apalutamid (Erleada). HTA ID: 20010. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/apalutamide-erleada-hta-id-20010/>  
Data ostatniego dostępu: 17.05.2020 r.
- NFZ 2019** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>  
Data ostatniego dostępu: 23.05.2020 r.
- NICE 2016** National Institute for Health and Care Excellence. Degarelix for treating advanced hormone-dependent prostate cancer. Technology appraisal guidance. Published: 24 August 2016.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management. Published: 25 November 2020
- NICE 2020a** National Institute for Health and Care Excellence. Apalutamide for treating prostate cancer [ID1534]. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10423>  
Data ostatniego dostępu: 06.12.2020 r.

- Norgaard 2010** Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT. Skeletal Related Events, Bone Metastasis and Survival of Prostate Cancer: A Population Based Cohort Study in Denmark (1999 to 2007). THE JOURNAL OF UROLOGY. Vol. 184, 162-167, July 2010
- PTU 2011** Polskie Towarzystwo Urologiczne. Guidelines on Prostate Cancer. Warszawa 2011.
- Rao 2019** Rao A, Vapiwala N, Schaeffer EM, Ryan CJ. Oligometastatic Prostate Cancer: A Shrinking Subset or an Opportunity for Cure? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019 Jan;39:309-320.
- Rawla 2019** Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 2019;10(2):63-89.
- Reis 2020** Reis RB, Alias-Melgar A, Martinez-Cornelio A, Neciosup SP, Sade JP, Santos M, Villoldo GM. Prostate Cancer in Latin America: Challenges and Recommendations. Cancer Control 2020, Volume 27: 1-8
- Rush 2020** Rush HL, Cook AD, Brawley CD, Murphy L, Macnair A, Millman R, Attard G, Clarke N, Morgans AK, Chowdhury S, Gilbert DC, Dearnaley DP, Sydes MR, James ND, Langley RE, Mahesh MKB, STAMPEDE Investigators. Comparative quality of life in patients randomized contemporaneously to docetaxel or abiraterone in the STAMPEDE trial. Journal of Clinical Oncology 2020; 38(6\_suppl): 14-14.
- Rush 2020a** Rush HL. ASCO GU 2020: STAMPEDE Trial - Comparative Quality of Life in Patients Randomized Contemporaneously to Docetaxel of Abiraterone. Dostępne online pod adresem: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2020/asco-gu-2020-prostate-cancer/119173-asco-gu-2020-stampede-trial-comparative-quality-of-life-in-patients-randomized-contemporaneously-to-docetaxel-of-abiraterone.html>  
Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.
- Ryan 2007** Ryan CJ, Elkin EP, Cowan J, Carroll PR. Initial Treatment Patterns and Outcome of Contemporary Prostate Cancer Patients With Bone Metastases at Initial Presentation. Cancer 2007; 110:81–6.
- Saad 2018** Saad F, Cella D, Basch E, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 1404–16.
- Salonia 2006** Salonia A, Gallina A, Camerota TC, Picchio M, Freschi M, DaPozzo LF, Guzzazoni G, Fazio F, Rigatti P, Montorsi F. Bone metastases are infrequent in patients with newly diagnosed prostate cancer: analysis of their clinical and pathologic features. UROLOGY 68: 362–366, 2006.
- Sanchez 2020** Sanchez ES, Baena ACG, Caliz CG, Paredes FC, Calvo JLM, Fernandez JC. Prevalence of Anxiety and Depression in Prostate Cancer Patients and Their Spouses: An Unaddressed Reality. Hindawi Prostate Cancer 2020 Jan 29;2020:4393175.
- Sathiakumar 2011** Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, Blackburn J, Arora T, Milgore M. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999–2006. Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2011) 14, 177–183.

- Sathianathen 2019** Sathianathen NJ, Alarid-Escudero F, Kuntz KM, Lawrentschuk N, Bolton DM, Murphy DG, Kim SP, Konety BR. A cost effectiveness analysis of systemic therapy for Metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *European urology oncology* 2 (2019) 649-655.
- SEOM 2018** Cassinello J, Arranz JA, Piulats JM, Sanchez A, Perez-Valderrama B, Mellado B, Climent MA, Olmos D, Carles J, Lazaro M. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). *Clin Transl Oncol* (2018) 20:57–68.
- SIOG 2019** Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, Oudard S, Payne H, Prentice M, Puts M, Aapro M, Droz JP. Updated recommendation of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *European Journal of Cancer* 116 (2019) 116-136.
- SMC 2021** Scottish Medicines Consortium. Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/apalutamide-erleada-nonsub-smc2323/>  
Data ostatniego dostępu: 07.04.2021
- Smith 2018** Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18
- Stelmach 2013** Stelmach A, Potemski P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013.
- Sweeney 2015** Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohil M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:737-746
- Terada 2017** Terada N, Akamatsu S, Kobayashi T, Inoue T, Ogawa O, Antonarakis ES. Prognostic and predictive biomarkers in prostate cancer: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 2017, Vol. 9(8) 565–573.
- Terris 2019** Terris MK. What is the prevalence of metastatic and advanced prostate cancer?. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.medscape.com/answers/454114-187680/what-is-the-prevalence-of-metastatic-and-advanced-prostate-cancer>  
Data ostatniego dostępu: 10.05.2020 r.
- Tsao 2020** Tsao PA, Caram MEV. Factors to Guide Treatment Selection for Hormone-Sensitive Metastatic Prostate Cancer. *Cancer J* 2020;26: 76–82.
- Tsu 2020** Tsu JHL. Importance of patient-reported outcomes and health-related quality of life when considering prostate cancer treatment. *Hong Kong Med. J* 2020; 26:88-9.
- Tucci 2018** Tucci M, Leone G, Buttigliero C, et al. Hormonal treatment and quality of life of prostate cancer patients: new evidence. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2018 April;70(2):144-51
- Ustawa 2019** Dz. U. 2004 Nr 210 poz. 2135. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.
- Vale 2018** Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, Fizazi K, Gravis G, James ND, Mason MD, Parmar MK, Rydzewska LH, Sweeney CJ, Spears MR, Sydes MR, Tierney JF. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate

- cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Annals of Oncology* 29: 1249–1257, 2018
- VanderWeele 2019** VanderWeele DJ, Antonarakis ES, Carducci MA, Dreicer R, Fizazi K, Gillissen S, Higano CS, Morgans AK, Petrylak DP, Sweeney CJ, Hussain M. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Clinical Decision Making in a Rapidly Evolving Landscape of Life-Prolonging Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(32), 2961-2967.
- Webster 2003** Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:79
- Weiner 2019** Weiner AB, Netter OS, Morgans AK. Management of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): an Evolving Treatment Paradigm. *Curr. Treat. Options in Oncol.* (2019) 20:69.
- Welch 2020** Welch HG, Albertsen PC. Reconsidering Prostate Cancer Mortality — The Future of PSA Screening. *NEJM* 2020; 382;16.
- Yang 2020** Yang XJ, Vogelzang N, Lee WR, Richie JP, Savarese DMF. Interpretation of prostate biopsy. *UpToDate* 2020.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.uptodate.com/home>  
Data ostatniego dostępu: 10.05.2020 r.
- ZUS 2020** Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Dostęp on-line pod adresem: [www.psz.zus.pl](http://www.psz.zus.pl)  
Data ostatniego dostępu: 17.05.2020 r.