



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Erleada (apalutamid)
we wskazaniu:**

„Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego
apalutamidem (ICD-10 C61)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.21.2021

Data ukończenia: 27 maja 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

AAP	octan abirateronu + prednizolon
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
ADRs	działania niepożądane leków (z ang. <i>Adverse Drug Reactions</i>)
ADT	terapia supresji androgenowej (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa (ALT, ALT, ALT lub GPT, z ang. <i>Glutamic Pyruvic Transferase</i>)
AMSTAR	Assessing The Methodological Quality Of Systematic Reviews
APA	apalutamid
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ARAT	terapia ukierunkowana na szlak receptora androgenowego (z ang. <i>Androgen Receptor Axis Targeted Therapies</i>)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aminotransferaza asparaginianowa, (AST, AST, z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
AUA	American Urological Association
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd.	brak danych
BFI	Przeładowy Kwestionariusz Zmęczenia (z ang. <i>Brief Fatigue Inventory</i>)
BPI	skala służąca do oceny nasilenia bólu pacjenta (z ang. <i>Brief Pain Inventory</i>)
BPI-SF	skala służąca do oceny nasilenia bólu pacjenta na podstawie formularza Krótkiego Inwentarza Bólu (z ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>)
BSA	powierzchnia ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (<i>cost effectiveness analysis</i>)
CER	współczynnik kosztów efektywności (<i>cost effectiveness ratio</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (<i>cost minimization analysis</i>)
CNPC	hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Castration-Naive Prostate Cancer</i>)
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CSPC / HSPC	hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Castration-Sensitive Prostate Cancer / Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
CSR	raport z badania klinicznego (z ang. <i>Clinical Study Report</i>)
CT	tomografia komputerowa

ctDNA	krążące DNA nowotworowe (z ang. <i>circulating tumor DNA</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (<i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (<i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (<i>defined daily dose</i>)
DES	dietylostilbestrol
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DOC	docetaksel
EAU	European Association of Urology
EBM	medycyna oparta o dowody naukowe (z ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EBR / EBRT	radioterapia wiązką zewnętrzną (z ang. <i>external beam radiation/ external beam radiation therapy</i>)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMUC	European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers
ENZ	Enzalutamid
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions, 5-Levels Questionnaire
ESMO	European Society for Medical Oncology
EWB	ocena dobrostanu emocjonalnego (z ang. <i>Emotional Well-Being</i>)
EWB	ocena dobrostanu emocjonalnego (z ang. <i>Emotional Well-Being</i>)
FACT	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>)
FACT-P	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>)
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FAPSI-8	wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego (z ang. <i>FACT prostate symptom index-8</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FFS	przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (z ang. <i>Failure-Free Survival</i>)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	Górna granica normy
GnRH	Gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
GnRHa	analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny (<i>gonadotrophin-releasing hormone agonists</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (<i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HSPC	rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormonoterapię (z ang. <i>Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (<i>health technology assessment</i>)
HUI	Health Utility Index
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (<i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
IPCW	metoda IPCW (z ang. <i>Inverse Probability Censoring Weighted</i>)

IQR	rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny, IQR (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISUP	International Society of Urological Pathology
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2020 poz. 944, z późn. zm.)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i>)
LVD	subpopulacja chorych o małym obciążeniu przerzutami (z ang. <i>low volume disease</i>)
LY	lata życia (<i>life years</i>)
mCSPS	przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer</i>)
MD	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mHSPC	przerzutowy rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormonoterapię (z ang. <i>Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nmCRPC	nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (<i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (<i>number needed to treat</i>)
NO	nie osiągnięto
NS	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PFS2	wtórne przeżycie wolne od progresji choroby
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (<i>quality adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (<i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (<i>randomized clinical trial</i>)
RDI	względna intensywność dawki (Relative Dose Intensity)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2021 poz. 74)
rPFS	przeżycie bez progresji choroby ocenianej w badaniu radiograficznym (z ang. <i>Radiographic Progression-Free Survival</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAEs	zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSRE	czas do wystąpienia zdarzeń kostnych (z ang. <i>Time To Skeletal-Related Event</i>)
TTIC	czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (z ang. <i>Time To Initiation Of Cytotoxic Chemotherapy</i>)
TTPP	czas do progresji PSA (z ang. <i>Time To PSA Progression</i>)
TTTD	czas do zakończenia leczenia
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	49
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	53

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	54
4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	59
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	59
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	63
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	64
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	70
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	70
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	71
5.4.	Komentarz Agencji	71
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	72
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	72
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	73
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	80
6.4.	Komentarz Agencji	81
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	82
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	83
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	84
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	85
11.	Kluczowe informacje i wnioski	86
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	90
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	91
14.	Źródła.....	92
15.	Załączniki.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.04.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.72.2021.9.PBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Erleada (apalutamid), tabletki powlekane, 60 mg, 120, tabl. w blistrze, kod EAN: 05413868117059
 - Wnioskowane wskazanie:
 - w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego apalutamidem (ICD-10 C61)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-
- 

-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.04.2021 r., znak PLR.4500.72.2021.9.PBO (data wpływu do AOTMiT: 08.04.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Erleada (apalutamid), tabletki powlekane, 60 mg, 120, tabl. w blistrze, kod EAN: 05413868117059

Pismem z dnia 19.04.2021 r., znak JC/MEA/20/04/2021 (data wpływu do AOTMiT: 19.04.2021 r.) Wnioskodawca przesłał do Ministra Zdrowia zaktualizowane analizy oraz modele w miejsce wcześniej załączonej dokumentacji do wniosku o objęcie refundacją.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Erleada (apalutamid) stosowanego w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, [redacted]
[redacted] Aestimo, Kraków, 2021, wersja 1.1;
- Analiza kliniczna dla leku Erleada (apalutamid) stosowanego w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, [redacted]
[redacted], Aestimo, Kraków, 2021, wersja 1.1;
- Analiza ekonomiczna dla leku Erleada (apalutamid) stosowanego w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej [redacted]
[redacted], Aestimo, Kraków, 2021, wersja 1.1;
- Analiza wpływu na budżet płatnika dla leku Erleada (apalutamid) stosowanego w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, [redacted]
[redacted], Aestimo, Kraków, 2021, wersja 1.1;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Erleada (apalutamid) stosowanego w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej [redacted]
[redacted], Aestimo, Kraków, 2021., wersja 1.1.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Erleada (apalutamid), tabletki powlekane, 60 mg, 120, tabl. w blistrze, kod EAN: 05413868117059
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: terapia hormonalna, kod ATC: L02BB05
Substancja czynna	apalutamid
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego apalutamidem (ICD-10 C61)”,
Dawkowanie	Leczenie apalutamidem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego. 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 (GnRH _a). 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 ≥ 3 . lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać czasowo stosowanie produktu, lecz nie odstawić trwale terapii aż do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 1 lub wyjściowego stopnia, następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub jeżeli jest to uzasadnione, w zmniejszonej dawce (180 mg lub 120 mg). Lek może być stosowany z pokarmem lub bez pokarmu.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Apalutamid jest podawanym doustnie, selektywnym inhibitorem receptora androgenowego (AR), który wiąże się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR. Apalutamid zapobiega translokacji kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego, hamuje wiązanie z DNA, hamuje transkrypcję zależną od AR i nie wykazuje aktywności agonistycznej wobec 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.

Źródło: ChPL Erleada

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie Europejskiej Agencji Leków, produkt leczniczy Erleada, oprócz wnioskowanego opakowania, dostępny jest w formie:

- Erleada, tabletki powlekane, 60 mg, 112 tabl. w blistrze, nr dopuszczenia: EU/1/18/1342/001;
- Erleada, tabletki powlekane, 60 mg, 120 tabl. w butelce, nr dopuszczenia: EU/1/18/1342/003.

Źródło: ChPL Erleada, data ostatniej aktualizacji: 12.04.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.05.2021 r.]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	14.01.2019 r., Europejska Agencja Leków
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Erleada jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.</p> <p>Pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu powinien zostać przedłożony w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Produkt leczniczy Erleada będzie ponadto dodatkowo monitorowany (został oznaczony czarnym trójkątem).</p>

Źródło: ChPL Erleada, data ostatniej aktualizacji: 12.04.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.05.2021 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia była wcześniej poddana ocenie we wskazaniu „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Wynik wcześniejszej analizy zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2020 z dnia 09.03.2020 r.</p>	<p>Rada przejrzystości 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></p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wysokie prawdopodobieństwo podobnej efektywności klinicznej leków antyandrogennych II generacji sprawia, iż analizowany apalutamid powinien być traktowany analogicznie do refundowanego już w ramach programu lekowego enzalutamidu. Apalutamid może być traktowany jako „me-too drug” w stosunku do wcześniej wprowadzonych antyandrogenów II generacji i w tej sytuacji koszt kolejnego leku powinien być niższy od już finansowanego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2020 z dnia 12.03.2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku <u>pod warunkiem połączenia wnioskowanego programu lekowego dla apalutamidu z funkcjonującym już programem lekowym dla enzalutamidu.</u></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundację produktu leczniczego Erleada (apalutamid) we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy klinicznej w porównaniu bezpośrednim wykazano przewagę wnioskowanej technologii w porównaniu do ADT+placebo w zakresie przeżycia całkowitego i wolnego od przerzutów. Porównanie pośrednie apalutamidu z enzalutamidem nie wykazało natomiast statystycznych różnic pomiędzy terapiami.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem placebo, nie przeprowadzono oszacowań względem enzalutamidu co uniemożliwiło wnioskowanie w tym zakresie.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu zalecają zastosowanie leków androgenicznych II generacji. Mając na uwadze, że istnieje obecnie program lekowy dedykowany pacjentom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, zasadne jest połączenie obu programów (istniejącego i wnioskowanego) i w jego ramach stosowanie apalutamidu i enzalutamidu.</p>

Źródła: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/297/SRP/u_10_79_200309_s_22_erleada_apalutamidum_w_ref_zacz.pdf
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/297/REK/RP_22_2020_Erleada_KW.pdf [dostęp: 17.05.2021 r.]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego apalutamidem (ICD-10 C61)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu lekowego	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	[REDACTED]

	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Erleada (apalutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego apalutamidem (ICD-10 C61)” u pacjentów z przerzutami i nowotworem wrażliwym na hormonoterapię w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, [Redacted text]. Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** treść wskazania (zapisy programu lekowego) jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami;
- **kategoria refundacyjna:** lek ma być dostępny w ramach programu lekowego – propozycja jest zgodna z zapisami art. 14 Ustawy o refundacji,
- **przynależność do grupy limitowej:** wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej, którą utworzyłby produkt leczniczy Erleada 60 mg, 120 tabletek powlekanych, propozycja zgodna zapisami art. 15 Ustawy o refundacji.
- **poziom odpłatności:** bezpłatnie. Lek wydawany w ramach programu lekowego;
- **RSS:** bez uwag do zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Rak gruczołu krokowego, również jako: rak prostaty, rak stercza (ICD-10: C61), jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Źródło: Szczeklik 2018

Klasyfikacja

W oparciu o wynik badania histopatologicznego WHO definiuje pięć postaci nowotworu gruczołu krokowego, zgodnie z tabelą poniżej

Tabela 6. Klasyfikacja WHO nowotworów gruczołu krokowego

Typ nowotworu	Podtyp
Nowotwór gruczołowy	<ul style="list-style-type: none"> • rak gruczołowy (gruczolakorak) zrazikowy • rak wewnątrzprzewodowy • rak gruczołowy (gruczolakorak) przewodowy
Rak urotelialny	-
Nowotwory płaskonabłonkowe	<ul style="list-style-type: none"> • rak gruczołowo-płaskonabłonkowy • rak płaskonabłonkowy
Nowotwory podstawnomórkowe	-
Guz neuroendoktryny	<ul style="list-style-type: none"> • gruczolakorak z różnicowaniem neuroendokrynnym • drobnokomórkowy rak neuroendokryny • wielokomórkowy rak neuroendokryny

Drugą formą klasyfikacji raka prostaty jest podział ze względu na etap rozwoju choroby według wrażliwości na kastrację. Definicje podziału na poszczególne etapy są nieostre, uzależnione od źródła. W tabeli poniżej przedstawiono wybrane opisy stanów choroby, z uwzględnieniem androgeniczności.

Tabela 7. Wybrane definicje podgrup raka gruczołu krokowego

Termin	Definicja
Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (CSPC/HSPC, z ang. Castration-Sensitive Prostate Cancer/ Hormone-Sensitive Prostate Cancer)	Termin odnosi się do pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii hormonalnej lub odpowiedź na leczenie hormonalne utrzymywała się (tj. nie stwierdzono u nich klinicznej, radiologicznej progresji choroby lub wzrostu PSA $\geq 2,0$ ng/ml powyżej nadir) Termin ten jest szerszy, uwzględnia również pacjentów <i>castration-naive</i>)
Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (CNPC, z ang. Castration-Naive Prostate Cancer)	Termin odnosi się do pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii hormonalnej. (<i>Fizazi 2019</i>)
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.

Źródła: AUA/ASTRO/SUO 2021, Fizazi 2019

Etiologia, patogeneza i obraz kliniczny

Do czynników ryzyka zalicza się wiek oraz predyspozycję genetyczną – ryzyko zachorowania jest 2 razy większe, jeśli chorował krewny 1. stopnia i 5-11 razy większe, gdy chorowało ≥ 2 krewnych 1. stopnia. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest znana, a w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na $<10\%$.

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, nagłace parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić objawy związane z obecnością przerzutów (zwykle ból kostny).

Podczas badania palcem *per rectum* można wykryć guz zlokalizowany w tylnej i bocznych częściach stercza (25-35% guzów nie można wykryć palpacyjnie); typowo wyczuwa się niesymetryczne obszary stwardnień lub guzki (w odróżnieniu od symetrycznego powiększenia i gładkiej powierzchni gruczołu w łagodnym rozroście).

Źródło: Szczeklik 2018

Przebieg naturalny

Rak powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wieloogniskowo. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządu, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Źródło: Szczeklik 2018

Epidemiologia

W 2015 r. rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 43,5/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 211 przypadków), a współczynnik umieralności 13,39/100 000 (4876 zgonów). Natomiast według danych za rok 2018 nowotwór prostaty stanowił 19,6% wszystkich diagnozowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce, standaryzowany współczynnik zachorowalności – 46,8/100 tys. (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 16 414 przypadków) (KRN 2020). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 rż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

Populacja chorych z **przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC)** jest zróżnicowana i uwzględnia podgrupy pacjentów: nowo zdiagnozowanych, z postacią pierwotnie postępującą, niskiego i wysokiego ryzyka oraz uwzględniająca obciążenie chorobą przerzutową (*low- i high-volume*). Definicje poszczególnych grup przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Definicje podgrup pacjentów z rozpoznaniem mHSPC

Podgrupa	Definicja	
Podgrupa uwzględniająca przebieg choroby	Pacjenci nowo zdiagnozowani	Pacjenci z postacią pierwotnie postępującą

	Pacjenci z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego stwierdzonym w momencie rozporządzenia	Pacjenci z rozpoznaniem miejscowego lub miejscowo-zaawansowanego raka gruczołu krokowego, u których następnie rozwinęły się przerzuty
Podgrupa uwzględniająca ryzyko (na podstawie protokołu badania LATITUDE)	≥3 przerzuty do kości przerzuty trzewne ≥4 pkt w skali ISUP (≥8 pkt w skali Gleasona)	
	Postać wysokiego ryzyka (high-risk)	Postać niskiego ryzyka (low-risk)
	≥2 cechy wysokiego ryzyka	<2 wyżej wymienione kryteria
Podgrupa uwzględniająca obciążenie chorobą przerzutową	Postać high-volume	Postać low-volume
	<ul style="list-style-type: none"> definicja uwzględniona w badaniu <u>CHAARTED, GETUS-AFU15, STAMPEDE</u>: ≥ 4 przerzuty do kości w tym ≥1 poza kręgosłupem lub miednicą i/lub przerzuty w narządach trzewnych definicja uwzględniona w badaniu <u>Glass</u>: przerzuty do kości i/lub trzewne definicja uwzględniona w badaniu <u>Millikan 2008</u>: ≥3 przerzuty do kości i/lub obecność przerzutów w narządach litych 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż w <i>high-volume</i> definicja uwzględniona w badaniu <u>HORRAD</u>: <5 zmian w kościach definicja uwzględniająca w badaniu <u>Glass</u>: przerzuty w węzłach chłonnych i/lub kręgosłupie definicja uwzględniona w badaniu <u>STOMP</u>: <4 przerzuty zewnątrzczaszkowe

Poniższa tabela zawiera podsumowanie ww. definicji.

Tabela 9.

Nie ma szczegółowych danych epidemiologicznych dla populacji objętej analizą (mHSPC). Jedną z technik wykorzystywanych w procesie leczenia jest jednoczesne wycięcie obu jąder (orchidektomia). Zgodnie z danymi NFZ (2019) w roku 2018 wykonano 137 takich zabiegów. Inną technologią stosowaną w przypadku raka stercza jest radykalna prostektomia. Według tego samego źródła wykonano 6904 świadczenia związane z usunięciem gruczołu krokowego (ICD-9: 60.51, 60.52, 60.54 i 60.55).

Źródło: Szczeklik 2018, KRN 2020, Glass 2003, Millikan 2008, Weiner 2019, Chi 2019, CUA-CUOG 2020, NCCN 2021, NFZ 2019

Rokowanie

Przeżycie chorych na raka prostaty zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata.

Główną determinantą mediany przeżycia pacjentów z mHSPC jest stadium choroby w momencie wykrycia (głównie obciążenie chorobą przerzutową) i obecność niekorzystnych czynników ryzyka. Zgodnie z przytoczonym źródłem, mediana czasu przeżycia znajduje się w przedziale 13-72 miesięcy, natomiast jedynie 5% chorych leczonych hormonoterapią ma szansę przeżyć ponad 10 lat.

Źródło: Szczeklik 2018, Chi 2019

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 10. Dane NFZ

Rozpoznanie ICD10	Liczba pacjentów				
	2016	2017	2018	2019	I poł. 2020
Rak gruczołu krokowego	113 953	123 678	132 653	142 805	117 659

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>;
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>;
- European Society of Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
- Canadian Urological Association – Canadian Uro-Oncology Group (CUA-CUOG), <https://cuaj.ca/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.05.2021 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych i rekomendacjach dotyczących leczenia dorosłych mężczyzn, u których wykryto wrażliwego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013	<p>Wytyczne charakteryzują w sposób szczegółowy subpopulację chorych z rozpoznaniem nowotworem gruczołu krokowego. Dla subpopulacji objętej analizą (u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka gruczołu stercza z przerzutami, wrażliwego na hormonoterapię) wskazuje się rozwiązania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ścisłą obserwację – niestosowane (zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań choroby, skutkuje gorszym wskaźnikiem przeżycia całkowitego niż zastosowana bezzwłocznie hormonoterapia), • radioterapię – możliwa w zastosowaniu w skojarzeniu z hormonoterapią, w celu złagodzenia miejscowych objawów spowodowanych przez obecność guza, • hormonoterapię – praktyka standardowa, u chorych objawowych, nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego, ma charakter leczenia obowiązującego. <p>Celem hormonoterapii jest redukcja stężenia testosteronu w surowicy (poprzez kastrację chirurgiczną lub farmakologiczną) i/lub zablokowanie receptorów androgenowych. Wytrzebiecie farmakologiczne polega na zastosowaniu agonistów (goserelina, leuprorelina, triptorelina) lub antagonistów LHRH (degarelik). Zahamowanie oddziaływania androgenów krążących we krwi polega na zastosowaniu antyandrogenów niesteroidowych (bikalutamid, flutamid, nilutamid) lub steroidowych (octan cyproteronu). Wskazuje się jednak, że zastosowanie maksymalnej blokady androgenowej jest obarczone zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych i pogorszeniem jakości życia, w porównaniu do kastracji.</p> <p><i>Wytyczne nie wskazują podziału na chorych ze statusem high- i low-volume, ze względu na czas opublikowania wytycznych.</i></p>
Wytyczne zagraniczne	
European Association of Urology / European Society of Urogenital Radiology / European Association of Nuclear	Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego zostały opracowane na podstawie wykrycia przerzutów przy pomocy tomografii komputerowej i skanów kości, wskazuje się również, że grupa osób z występującymi przerzutami jest silnie heterogeniczna, a prognozowana przeżywalność chorych, określona na podstawie stężenia PSA w surowicy po 7 miesiącach od kastracji jest zróżnicowana, na podstawie badania Hussain et al. (2006) wynosi:

Medicine et al. (EAU/ESUR/EANM) 2021	Stężenie PSA po 7 miesiącach od kastracji	Mediana przeżycia przy stosowaniu monoterapii androgenowej
	<0,2 ng/mL	75 miesięcy
	0,2 – 4 ng/mL	44 miesięcy
	>4 ng/mL	13 miesięcy
<i>Źródło: Hussein et al. (2006)</i>		
	Rekomendacja	Siłą rekomendacji
	W pierwszej kolejności należy jak najszybciej zaproponować pacjentom objawowym terapię deprywacji androgenowej (ADT) w celu ograniczenia symptomów choroby oraz zmniejszenia ryzyka możliwych poważnych konsekwencji zaawansowanej formy choroby (ucisk na rdzeń kręgowy, złamania patologiczne, niedrożność układu moczowego).	Silna
	Należy zastosować leczenie antagonistami LHRH, w szczególności u chorych z kompresją rdzenia kręgowego lub niedrożnością układu moczowego.	Słaba
	Rekomenduje się leczenie chirurgiczne i/lub punktową radioterapię każdemu pacjentowi z przerzutami i potwierdzonymi powikłaniami choroby w postaci kompresji rdzenia kręgowego lub patologicznymi złamaniami.	Silna
	Rekomenduje się niezwłoczne leczenie systemowe pacjentów bezobjawowych z chorobą przerzutową.	Słaba
	Rozważyć opóźnienie wdrożenia ADT u dobrze poinformowanych, bezobjawowych pacjentów z przerzutową chorobą w celu zmniejszenia ryzyka występowania efektów niepożądanych związanych z leczeniem, pod warunkiem regularnego monitorowania choroby.	Słaba
	Rekomenduje się krótkotrwałą terapię anti-androgenową lekami starszej generacji, pacjentom z przerzutami raka, leczonym LHRH agonistami, w celu uniknięcia zjawiska „flare-up”.	Słaba
	W leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego nie stosować monoterapii lekami anti-androgenowym.	Silna
	Należy rozważyć stosowanie skojarzenia ADT z leczeniem systemowym u wszystkich chorych na mPC.	Silna
	Nie należy stosować monoterapii ADT u nowo zdiagnozowanych chorych mPC, którzy nie mają przeciwwskazań do leczenia skojarzonego, z oczekiwanym długim czasem życia, którzy akceptują możliwość wystąpienia objawów niepożądanych.	Silna
	Rekomenduje się ADT z chemioterapią (docetaksel) wszystkim nowo zdiagnozowanym pacjentom mPC, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania tego leku.	Silna
	Rekomenduje się ADT w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem lub apalutamidem lub enzalutamidem wszystkim pacjentom mPC nowo zdiagnozowanym, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania poszczególnych technologii lekowych.	Silna
	Rekomenduje się ADT w skojarzeniu z radioterapią (w dawkach jak w badaniu STAMPEDE) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym mPC z postacią <i>low volume</i> ocenioną wg kryteriów CHAARTED.	Silna
	Nie rekomenduje się terapii deprywacji androgenowej z leczeniem miejscowym (radioterapia/chirurgia) pacjentom z postacią przerzutową typu <i>high-volume</i> (zgodnie z CHAARTED) poza badaniami klinicznymi. (z wyjątkiem kontroli objawów).	Silna
	Nie zaleca się ADT w połączeniu z leczeniem chirurgicznym pacjentom z przerzutami poza badaniami klinicznymi.	Silna
	Terapię nakierowaną na leczenie przerzutów zaleca się wyłącznie w ramach badań klinicznych lub dobrze zaplanowanych prospektywnych badaniach kohortowych.	Silna
<i>Siła zaleceń w danych rekomendacjach ma charakter dychotomiczny – silna lub słaba. Silne zalecenie jest ugruntowane w danych lub praktyka kliniczna jest powszechna i prosta w zastosowaniu albo gdy efekty w porównaniu do konsekwencji są znaczne. Przepisanie właściwości: słaba – rekomendacja oparta na niepewnych danych lub istotność statystyczna/kliniczna jest znikoma.</i>		
American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021	Standardowa terapia chorych z niekastrowanym mPC: leczenie chorych docetakselem, octanem abirateronu, enzalutamidem lub apalutamidem (4 rozdzielne możliwości) w skojarzeniu z terapią androgenową. Technologii lekowych nie można łączyć. <i>Siła rekomendacji – duża, jakość dowodów: brak.</i>	

	<p>Skojarzenie ADT z docetaksem zaleca się u chorych z chorobą przerzutową typu <i>high-volume</i> (kryteria CHARTED), którzy kwalifikują się do chemioterapii, natomiast u osób z chorobą przerzutową typu <i>low-volume</i> nie jest zalecany. Rekomenduje się 6 dawek w odstępach co 3 tygodnie po 75 mg/m² docetakselu samodzielnie (zgodnie z CHARTED) lub w skojarzeniu z prednizolonem (wg schematu STAMPEDE).</p> <p><i>Siła rekomendacji – duża; jakość dowodów: duża</i></p> <p>Skojarzenie ADT z abirateronem zaleca się chorym z nowo zdiagnozowanym, niekastrowanym mPC z grupy <i>low-risk</i> i <i>high-risk</i>, zgodnie ze schematem odpowiednio STAMPEDE I LATITUDE. Zaleca się przyjmowanie dawki 1000 mg abirateronu w skojarzeniu z prednizolonem lub prednizolonem (w dawce 5 mg) codziennie, aż do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby.</p> <p><i>Siła rekomendacji: low-risk – średnia, high-risk – duża, dawkowanie – duża; jakość dowodów: duża</i></p> <p>Skojarzenie ADT z enzalutamidem może być zaproponowane zarówno pacjentom nowo zdiagnozowanym, jak i poddanym wcześniej radykalnej radioterapii lub prostatektomii. Wykazano krótkoterminowe korzyści w przeżywalności ogółem w porównaniu do samej ADT. Zaleca się podawanie enzalutamidu w dawce 160 mg dziennie w skojarzeniu z ADT (zgodnie z badaniem ENZAMET).</p> <p><i>Siła rekomendacji: duża; jakość dowodów: duża</i></p> <p>Skojarzenie ADT z apalutamidem może być oferowane pacjentom z rozpoznany niekastrowanym, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego lub poddanym wcześniej terapii radykalnej chemioterapii lub prostatektomii. Mogą to być również pacjenci wcześniej leczeni przy zastosowaniu docetakselu. Zaleca się stosowanie apalutamidu w dawce 240 mg dziennie w skojarzeniu z ADT (zgodnie z badaniem TITAN).</p> <p><i>Siła rekomendacji: duża; jakość dowodów: duża</i></p>						
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (wersja 2.2021) 2021</p>	<p>W ramach wytycznych grupa referencyjna, stanowiąca odpowiednik analizowanej populacji, określona jest terminem <i>castration-naive</i>. Znajdują się w niej pacjenci aktualnie nieleczeni ADT, jednak z uwzględnieniem poddawanych wcześniej terapii deprywacji androgenowej podczas radioterapii w celu wsparcia regeneracji czynności jąder.</p> <p>W przypadku terapii mHSCP rekomenduje się stosowanie monoterapii ADT lub zastosowanie ADT w skojarzeniu z apalutamidem, abirateronem, docetaksem lub enzalutamidem. W terapii pacjentów z przerzutową chorobą o charakterze <i>low-volume</i> rekomenduje się naświetlanie EBRT guza pierwotnego. Autorzy wytycznych wskazują również na możliwość zastosowania przerywanej monoterapii ADT celem ograniczenia jej toksyczności lub aktywną obserwację (w szczególności scyntyografię kości) w przypadku pacjentów bezobjawowych o długości przeżycia szacowanej na mniej niż 5 lat. Schemat leczenia w przypadku badanej populacji można przedstawić zgodnie z poniższą tabelą.</p> <table border="1" data-bbox="432 1061 1445 1290"> <thead> <tr> <th>Monoterapia ADT</th> <th>Przerywana terapia androgenowa</th> <th>Leczenie skojarzone ADT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Postępowanie możliwe do zastosowania u pacjentów bezobjawowych z przerzutami i oczekiwaną długością przeżycia <5 lat</td> <td>Postępowanie zalecane do rozważenia w celu zmniejszenia toksyczności prowadzonej terapii</td> <td>apalutamid (kat. 1) – 240 mg/dzień abirateron (kat. 1) docetaksel (kat. 1) enzalutamid (kat. 1) EBRT (kat. 2A) ADT (kat. 2A)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Autorzy wytycznych wskazują, iż w przypadku apalutamidu konieczne jest równoczesne stosowanie preparatów wspomagających stan kości.</p> <p>W przypadku pacjentów z mHSCP typu <i>low-volume</i> zaleca się radioterapię i ADT szczególnie wśród chorych bez przeciwwskazań do takiego postępowania. Zdaniem autorów korzyści ze stosowania skojarzonej terapii ADT z docetaksem 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 (<i>high-volume</i>). W dyskusji w wytycznych NCCN autorzy wspominają o możliwości leczenia docetaksem pacjentów z mCNPC. W oparciu o wyniki badania CHARTED eksperci rekomendują rozważenie takiego podejścia przede wszystkim u chorych z postacią <i>high-volume</i> mCNPC w leczeniu skojarzonym z ADT. Z kolei, docetaksel nie powinien być oferowany chorym z postacią <i>low-volume</i> mHSCP z uwagi na brak poprawy przeżycia w dwóch próbach klinicznych - ECOG i GETUG-AFU 15.</p> <p>Siła dowodów: <i>Kategoria 1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; Kategoria 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; Kategoria 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; Kategoria 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>	Monoterapia ADT	Przerywana terapia androgenowa	Leczenie skojarzone ADT	Postępowanie możliwe do zastosowania u pacjentów bezobjawowych z przerzutami i oczekiwaną długością przeżycia <5 lat	Postępowanie zalecane do rozważenia w celu zmniejszenia toksyczności prowadzonej terapii	apalutamid (kat. 1) – 240 mg/dzień abirateron (kat. 1) docetaksel (kat. 1) enzalutamid (kat. 1) EBRT (kat. 2A) ADT (kat. 2A)
Monoterapia ADT	Przerywana terapia androgenowa	Leczenie skojarzone ADT					
Postępowanie możliwe do zastosowania u pacjentów bezobjawowych z przerzutami i oczekiwaną długością przeżycia <5 lat	Postępowanie zalecane do rozważenia w celu zmniejszenia toksyczności prowadzonej terapii	apalutamid (kat. 1) – 240 mg/dzień abirateron (kat. 1) docetaksel (kat. 1) enzalutamid (kat. 1) EBRT (kat. 2A) ADT (kat. 2A)					
<p>American Urological Association/American Society for Radiation/Society for Urologic Oncology (AUA/ASTRO/SUO) 2021</p>	<p>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 chemioterapią (docetaksel) (rekomendacja silna, poziom dowodów: A). U wybranych chorych z postacią <i>low-volume</i> mCSPC klinicyści mogą proponować pacjentom radioterapię w skojarzeniu z ADT (rekomendacja warunkowa, poziom dowodów: C).</p> <p>W leczeniu chorych mCSPC nie rekomenduje się anty-androgenów I generacji (b kalutamid, 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</p>						

	<p>doustnych terapii ukierunkowanych na szlak androgenowy bez ADT (tj. octanu abirateronu+prednizonu, apalutamidu, b kalutamidu, darolutomidu, enzalutamidu, flutamidu, nilutamidu) (opinia eksperta).</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>silna</i> – zastosowanie rekomendacji wpływa w sposób znaczący na korzyści/ryzyka związane ze stanem pacjenta, • <i>średnia</i> – zastosowanie rekomendacji wpływa przeciętnie na korzyści/ryzyka związane ze stanem pacjenta, • <i>warunkowa</i> – zastosowanie rekomendacji nie jest poparte bezpośrednią przewagą korzyści lub ryzyk związanych ze stanem pacjenta lub gdy występuje silne różnicowanie stosunku korzyści/koszty zastosowanej technologii. <p><i>Siła dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>A</i> – rekomendacja oparta o dowody silne lub o umiarkowanej sile, • <i>B</i> – rekomendacja poparta słabymi, niepewnymi badaniami, ale dodatkowa ewidencja prawdopodobnie bez wpływu na wynik, • <i>C</i> – rekomendacja poparta słabymi dowodami, dodatkowa ewidencja z dużym prawdopodobieństwem może wpłynąć na decyzję rekomendacją.
<p>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020</p>	<p>Wytyczne, w odniesieniu do populacji chorych z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHNPC), zalecają w pierwszej linii stosowanie terapii skojarzonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT + abirateron (+ prednizon), • ADT + docetaksel, • ADT + enzalutamid, • ADT + apalutamid, • monoterapia ADT, w przypadku pacjentów, u których występuje nietolerancja na powyższe schematy leczenia, • radioterapia dla pacjentów <i>low-volume</i>, w przypadku guzów pierwotnych. <p>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 rozpoznany przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, dlatego powyższe wnioski powinny być z ostrożnością rozszerzane na populację chorych z nawrotem przerzutowej choroby po wcześniejszej terapii miejscowej.</p> <p>Równolegle zaznacza się konieczność monitorowania stanu kości i prewencji CTIBL (<i>cancer treatment-induced bone loss</i>).</p>
<p>Canadian Urological Association – Canadian Uro-Oncology Group (CUA-CUOG) 2019</p>	<p>Wytyczne dotyczą w znacznej mierze chorych z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię nowotworem gruczołu krokowego.</p> <p>U pacjentów z podejrzeniem choroby powinno przeprowadzić się kompleksową diagnostykę przy pomocy tomografii komputerowej, a także badanie PET lub PET/CT w celu określenia zaawansowania choroby. (<i>PR = silna, DS = 3</i>). Następnie chorzy na podstawie wyników obrazowych i biopsji powinni zostać zakwalifikowani do grupy <i>low-volume</i> i <i>high-volume</i>. (<i>PR = słaba, DS = 2</i>). Podział ten jest tożsamy z przedstawionym w badaniu CHARTED: <i>high-volume</i> dotyczy pacjentów obciążonych przerzutami trzewnymi lub ≥ 4 zmianami w kościach w tym ≥ 1 poza kręgosłupem i miednicą. Wszystkie pozostałe przypadki zaliczane są do podgrupy <i>low-volume</i>. Wytyczne wyróżniają również prognostyczny przedstawiony w badaniu LATITUDE uwzględniający pacjentów wysokiego ryzyka (<i>high-risk</i>) oraz niskiego ryzyka (<i>low-risk</i>). Spełnienie dwóch z trzech kryteriów dotyczących obecności przerzutów trzewnych, ≥ 3 przerzutów do kości lub punktacji w skali Gleasona ≥ 8 definiowała podgrupę wysokiego ryzyka. Spełnienie < 2 z powyższych kryteriów wskazywało na niskie ryzyko.</p> <p>U nowo zdiagnozowanych pacjentów eksperci zalecają wprowadzenie ciągłej terapii supresji androgenowej, natomiast terapia o charakterze przerywanym może być wprowadzona w indywidualnych przypadkach. Leczenie skojarzone wymaga natomiast ciągłej ADT. (<i>PR = silna, DS = 1</i>)</p> <p>Pacjenci z małą ilością przerzutów powinni zostać poddani EBRT w celu redukcji efektów ubocznych progresji choroby lub nawet jej zahamowania (<i>PR = silna, DS = 2</i>). Zabieg radykalnej prostatektomii powinien być przeprowadzony wyłącznie w warunkach badania klinicznego (<i>PR = silna, DS = 5</i>)</p> <p>W przypadku włączenia terapii o charakterze systemowym, u pacjentów w dobrym stanie i zdiagnozowanych jako <i>high-volume</i> zaleca się stosowanie docetakselu (75 mg/m^2 w 6 cyklach co 3 tygodnie) w terapii skojarzonej z ADT (<i>PR = silna, DS = 1</i>). Docetaksel + ADT może być również stosowany u subpopulacji <i>low-volume</i> (<i>PR = słaba, DS = 2</i>). Pacjenci wysokiego ryzyka (skala Gleasona 8-10) mogą zostać poddani chemioterapii przy zastosowaniu docetakselu (<i>PR = silna, DS = 1</i>).</p> <p>Kolejnym rekomendowanym środkiem jest octan abirateronu (1000 mg dziennie) połączony z prednizonem (5 mg dziennie) w skojarzeniu z ADT. (<i>PR = silna, DS = 1</i>). Terapia ta może być zastosowana w przypadku subpopulacji <i>low-volume</i>. (<i>PR = słaba, DS = 3</i>)</p> <p>ADT + enzalutamid (160 mg dziennie) oraz ADT + apalutamid (240 mg dziennie) mogą być stosowane u pacjentów niezależnie od natężenia choroby. (<i>PR = silna, DS = 1</i>). Enzalutamid nie może być stosowany równoległe z docetakselem (<i>PR = silna, DS = 2</i>), natomiast może być rozważany u pacjentów wcześniej poddanych chemioterapii przy zastosowaniu docetakselu (<i>PR = słaba, DS = 1</i>).</p> <p>Wytyczne wskazują na konieczność prewencji osteoporozy. Eksperci wskazują, że każdy pacjent poddany terapii depriwacji androgenowej wymaga suplementacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • witamina D (800-1200 jednostek dziennie), • wapń (800-1000 mg dziennie), <p>natomiast pacjenci z dużym ryzykiem wystąpienia urazów powinni dodatkowo przyjmować:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • kwas zoledronowy – 5 mg raz na rok, • kwas alendronowy – 70 mg raz na tydzień, • denosumab – 60 mg raz na 6 miesięcy. <p>Ostatnim wskazaniem terapeutycznym jest konieczność konsultacji interdyscyplinarnych – urologa, onkologa klinicznego i radiologa onkologicznego, przy uwzględnieniu pacjenta i jego potrzeb w procesie decyzyjnym.</p> <p><i>Poziom rekomendacji (PR):</i> <i>silna</i> – zastosowanie technologii wykazuje istotne zmiany w stanie pacjenta. <i>słaba</i> – zastosowana technologia wykazuje silnie zróżnicowane, powoduje niepewne co do kierunku zmiany lub brak statystycznie istotnych zmian.</p> <p><i>Siła dowodów (DS):</i> 1 – Metaanalizy, przeglądy systematyczne i badania RCT o wysokiej jakości 2 – Przeglądy systematyczne i badania kohortowe, RCT o niskiej jakości (<80% follow-up) 3 – Przeglądy systematyczne i studia przypadków 4 – Serie lub pojedyncze studia przypadków 5 – Opinia eksperta</p>
<p>Committee for Cancer of the French Association of Urology (CCAFU) 2020</p>	<p>Wytyczne stanowią aktualizację publikacji z roku 2018. Autorzy zmienili zalecenia dotyczące stosowania docetakselu w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem stercza wrażliwym na hormonoterapię wskazując, że u osób w podgrupie <i>low-volume</i> docetaksel nie wykazuje istotnych korzyści z zastosowania, zaleca się jednak nadal stosowanie docetakselu u osób w podgrupie <i>high-volume</i>.</p> <p>Eksperti w populacji z przerzutowym, wrażliwym na kastrację rakiem prostaty (mCNPC) zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dla podgrupy <i>low-volume</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie o charakterze punktowym, ○ stosowanie terapii wspierającej stan kości pacjenta; ○ stosowanie terapii deprivacji androgenowej w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ▪ octanem abirateronu, ▪ enzalutamidem, ▪ apalutamidem, ○ radioterapia ○ punktowe leczenie przerzutów (oligoprzerzutowy rak prostaty) • dla podgrupy <i>high-volume</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ stosowanie terapii deprivacji androgenowej w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> ▪ octanem abirateronu, ▪ enzalutamidem, ▪ apalutamidem, ▪ docetakselem. <p><i>Siła powyższych rekomendacji – duża, z wyjątkiem punktowego leczenia przerzutów – brak,</i> <i>Jakość dowodów – duża, z wyjątkiem punktowego leczenia przerzutów - słaba</i></p>
<p>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2020</p>	<p>Wytyczne stanowią wynik prac paneli eksperckich podczas konferencji <i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</i> z 2019 roku, opublikowane jako dokument w 2020 roku.</p> <p><i>W dokumencie przedstawiono odsetek panelistów, którzy zagłosowali za daną rekomendacją (Q + numer rekomendacji). W przypadku uzyskania >75% głosów uznawano osiągnięcie konsensusu, natomiast w przypadku uzyskania >90% głosów uznawano konsensus jako silny. Rekomendacje dla których osiągnięto konsensus zaznaczono pogrubieniem.</i></p> <p>Definicje podgrup obciążenia chorobą przerzutową (volume level/risk level) opracowano na podstawie badań CHARTED i LATITUDE.</p> <p>Jako standard leczenia postępowania u pacjentów z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię nowotworem gruczołu krokowego wskazuje się ADT. 96% ekspertów poparło rozpoczęcie terapii deprivacji androgenowej przy podejrzeniu przerzutowego raka prostaty jeszcze przed potwierdzeniem histopatologicznym, przynajmniej u części pacjentów (Q29)</p> <p>U nowo zdiagnozowanych pacjentów z rozpoznaniem mCNPC, rozpoczynających terapię agonistą GnRH 68% panelistów wskazuje na konieczność krótkiej terapii niesteroidowymi anty-androgenami w celu ograniczenia zjawiska <i>flare</i>, natomiast 30% wskazuje na taką potrzebę jedynie u części pacjentów, z wysokim ryzykiem powikłań <i>flare</i> (Q30)</p> <p>80% panelistów wskazuje na możliwość stosowania leczenia skojarzonego ADT + docetaksel (Q31) (<i>różne definicje, brak jednolitego konsensusu</i>)</p> <p>66% ekspertów wskazało na możliwość stosowania leczenia skojarzonego ADT + abirateron (Q32)</p> <p>45% ekspertów wskazało na możliwość stosowania leczenia skojarzonego ADT + enzalutamid lub apalutamid (Q33)</p> <p>W przypadku rozpoznania mCNPC <i>high-volume</i> eksperci <u>nie zalecają</u> wyłącznie ADT, (Q34) 94% wskazało na konieczność stosowania terapii skojarzonej (Q35), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 56% wskazało terapię ADT + docetaksel lub inhibitor AR (abirateron, apalutamid, enzalutamid); • 26% wskazało wyłącznie ADT + AR; • 8% wskazało wyłącznie docetaksel; • 2% rekomendowałoby docetaksel + AR; • 6% zagłosowało wyłącznie za ADT.

	<p>Ekspertcy wskazali różne ścieżki leczenia skojarzonego dla pacjenta nowo zdiagnozowanego (Q36), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 54% wskazało ADT + apalutamid/abirateron/enzalutamid + leczenie miejscowe guza pierwotnego; • 13% wskazało ADT + docetaksel + leczenie miejscowe guza pierwotnego; • 11% wskazało wyłącznie AR jako terapię wspomagającą; • 2% wskazało wyłącznie docetaksel jako terapię wspomagającą; • 5% zagłosowało zarówno za terapią docetaksem lub AR jako terapią wspomagającą; • 13% zagłosowało za leczeniem wyłącznie guza pierwotnego, • 2% wskazało wyłącznie ADT <p>i nawrotowego (Q37), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 59% wskazało ADT + apalutamid/abirateron/enzalutamid, • 4% wskazało wyłącznie docetaksel jako terapię wspomagającą, • 30% zagłosowało za docetaksem lub AR jako terapią wspomagającą, • 7% wskazało wyłącznie ADT <p>w subpopulacji <i>low-volume</i>.</p> <p>Ekspertcy wskazali, że nie powinno się łączyć terapii inwazyjnych AR (abirateron, apalutamid, enzalutamid), ADT oraz docetakselu (Q38), natomiast nie wskazali preferencji co do stosowanego leku (Q40), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 37% wskazało abirateron; • 11% wskazało enzalutamid lub apalutamid • 52% nie wskazało preferowanego leku. <p>W leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC <i>high-volume</i> i/lub <i>high-risk</i>, punktacją w skali Gleasona ≥ 9, mnogimi przerzutami do wątroby i/lub osteolitycznymi przerzutami w kościach oraz niskim poziomem PSA (< 20 ng/ml) powinno uwzględniać się ADT z docetaksem (Q39).</p> <p>Podczas stosowania abirateronu zaleca się stosowanie prednizonu/prednizolonu (96% ekspertów, <i>różne dawkowanie, brak konsensusu</i>) (Q42), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 52% wskazało dawkę 5 mg raz dziennie, • 39% wskazało dawkę 5 mg dwa razy dziennie, • 5% wskazało dawkę 10 mg raz dziennie, • 4% wskazało również możliwość zastosowania deksametazonu w dawce 0,5 - 1 mg raz dziennie. <p>Nie zaleca się dodatkowej diagnostyki obrazowej u pacjentów z rozpoznaniem mCNPC po wykorzystaniu tomografii komputerowej i scyntygrafii kości w populacji <i>high-volume</i> (Q43), w przypadku populacji <i>low-volume</i> 32% ekspertów zaleca przeprowadzenie dodatkowego badania PSMA PET/CT (Q44).</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019</p>	<p>Wytyczne wskazują na konieczność rozpoczęcia leczenia, o ile nie występują przeciwwskazania, docetaksem w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenowej, którego podawanie należy rozpocząć w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia ADT, w dawce 75 mg/m² (bez lub z dodatkiem prednizolonu). Rekomenduje się również obustronną orchidektomię u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty jako alternatywę terapii antagonistami LHRH.</p> <p>W pierwszej linii leczenia nie zaleca się skojarzonej blokady androgenowej.</p> <p>W przypadku osób z przerzutowym rakiem stercza, które akceptują ryzyko wpływu na przeżycie i możliwość wystąpienia ginekomastii, ale chcą zachować funkcje seksualne, rekomenduje się stosowanie monoterapii antyandrogenowej – bilakulamid (150 mg) lub w przypadku przerzutów do kręgosłupa – degarel ks (2x120 mg dawka początkowa i co miesiąc 80 mg podtrzymująca).</p>

Skróty: LHRH – analogi gonadoliberyny, mPC – przerzutowy rak stercza, CNPC – wrażliwy na kastrację rak prostaty (castration-naive prostate cancer), ADT – terapia deprywacji androgenowej, EBRT – radioterapia wiązką zewnętrzną, mCNPC – przerzutowy, wrażliwy na kastrację rak prostaty, AR – receptor androgenowy

Podsumowanie

Wytyczne, jako złoty standard leczenia pacjentów z wrażliwym na hormonoterapię, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, wskazują terapię deprywacji androgenowej (ADT) w celu zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy. Leczenie powinno być rozpoczęte niezwłocznie po wykryciu zmian przerzutowych w badaniu TK, nawet bez wcześniejszego potwierdzenia histopatologicznego (APCCC 2020). Stosowanie innych leków (docetaksel, abirateron, apalutamid, enzalutamid) wymaga skojarzenia z ADT, w przypadku abirateronu konieczne jest dodatkowo stosowanie prednizonu/prednizolonu, natomiast w ramach prewencji osteoporozy zaleca się suplementację i leczenie wspomagające (CUA-CUOG 2019, NCCN 2021).

Większość rekomendacji wskazuje na skuteczność zastosowania terapii skojarzonej ADT + docetaksel w subpopulacji z rozległymi przerzutami (*high-volume*), w przypadku małego obciążenia (*low-volume*) brak konsensusu co do skuteczności takiej terapii. Wg NCCN docetaksel nie powinien być proponowany pacjentom z postacią *low-volume* mCNPC.

Apalutamid w leczeniu pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego jest zalecany w większości aktualnych wytycznych (CUA-CUOG, EAU/ESUR/EANM, APCCC, AUA/ASTRO/SUO, ESMO, CCAFU, NCCN). W kanadyjskich (CUA-CUOG) i europejskich (ESMO) wytycznych podkreślono, że apalutamid (podobnie jak enzalutamid) może być zastosowany u pacjentów niezależnie od obciążenia chorobą (*disease volume*). W rekomendacjach opublikowanych przed 2019 r. apalutamid nie został uwzględniony, ponieważ w momencie tworzenia wytycznych nie było dostępnych danych oceniających jego efektywność kliniczną

w analizowanym wskazaniu. Dopiero publikacja badania *TITAN* w 2019 r, przedstawiła możliwą skuteczność tej technologii wśród pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego w stadium rozsiałym.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 2021.32), we wnioskowanym wskazaniu obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- goserelina
- leuprorelina
- triptorelina
- degareliks
- bikalulamid
- flutamid
- octan cyproteronu

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Refundacja apteczna							
Goserelina:							
Reseligo, implan w amp.-strz. 3,6 mg	1 szt.	05909991256197	151,20	158,20	175,20	ryczałt	3,20
Reseligo, implan w amp.-strz. 10,8 mg	1 szt.	05909991256210	477,36	501,23	525,60	ryczałt	9,00
Xanderia, implan w amp.-strz. 3,6 mg	1 szt.	05909991335564	151,20	158,76	175,20	ryczałt	3,20
Xanderia, implan w amp.-strz. 10,8 mg	1 szt.	05909991335595	453,60	476,28	500,69	ryczałt	8,96
Zoladex, implan podskórny. 3,6 mg	1 szt.	05909990082315	232,20	243,81	175,20	ryczałt	88,25
Zoladex, implan podskórny 10,8 mg	1 szt.	05909990783212	773,63	812,31	525,60	ryczałt	320,08
Leuprorelina:							
Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075768	255,73	268,52	187,71	ryczałt	100,76
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075751	598,18	628,09	563,14	ryczałt	99,80
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz. napel.)	05909990634057	1128,73	1185,17	1126,29	ryczałt	116,10
Leuprostin, implant, 3,6 mg	1 implant	05909990836246	190,08	199,58	187,71	ryczałt	31,82
Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	05909990836277	517,21	543,07	563,14	ryczałt	14,79
Triptorelina:							
Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg	1 fiol. + 1 amp. po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990486915	270,00	283,50	175,20	ryczałt	127,94
Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 fiol. + 1 amp. po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990894413	559,44	587,41	563,14	ryczałt	59,13
Degareliks:							
Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80mg	1 fiol. z prosz. i 1 amp.-strz. rozp.	05909990774852	498,71	523,65	549,24	ryczałt	3,20
Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	2 fiol. z prosz. i 2 fiol. z rozp.	05909990774869	1496,29	1571,10	1619,24	ryczałt	9,48
Octan cyproteronu:							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Androcur, tabl., 50 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990657476	39,56	41,54	42,46	30%	19,90
Androcur, tabl., 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990657483	88,56	92,99	106,14	30%	31,84
Flutamid:							
Apo-Flutam, tabl. powl., 250 mg	30 szt. (1 but. po 30 szt.)	05909990941612	17,23	18,09	21,46	bezpłatny do limitu	1,76
Apo-Flutam, tabl. powl., 250 mg	90 szt. (1 but. po 90 szt.)	05909990941629	51,84	54,43	64,37	bezpłatny do limitu	0,00
Flutamid Egis, tabl., 250 mg	100 szt. (5 blist. po 20 szt.)	05909990139217	54,00	56,70	67,25	bezpłatny do limitu	0,00
Chemioterapia							
Bikalutamid:							
Bicalutamide Accord, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990851188	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0,00
Bicalutamide Polpharma 50 mg, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (4 blist. po 7szt.)	05909990052981	53,99	56,69	53,87	bezpłatny	0,00
Binabic, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990696963	51,30	53,87	53,87	bezpłatny	0,00
Binabic, tabl. powl., 150 mg	28 szt.	05909990697427	156,71	167,55	161,61	bezpłatny	0,00
Docetaksel:							
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 2 ml	05909990777006	54,00	56,70	56,70	bezpłatny	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 8 ml	05909990777020	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 16 ml	05909990850280	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	05909990994557	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 4 ml	05909990994564	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 8 ml	05909990994601	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0,00

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
leki stosowane w ramach terapii deprivacji androgenów ADT: <ul style="list-style-type: none"> • Goserelina • Leuprorelina • Triptorelina • Degarelik • Bicalutamid • Flutamid oraz placebo.	<p>„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 <i>low-volume</i>). 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. (...) [redacted]. Wobec powyższego docetaksel nie został uznany jako komparator dla ocenianej interwencji. (...). Jako komparatory wybrano leki stosowane w ramach terapii deprivacji androgenów ADT (oraz ewentualnie placebo w badaniach prowadzonych z zaślepieniem)”.</p>	<p>Wybór zasadny, według wytycznych klinicznych w ocenianym wskazaniu stosuje się wskazane przez wnioskodawcę substancje.</p>

Komentarz Agencji

[redacted]

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apalutamidu (APA) – Erleada w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię (mCSPC) w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, [REDACTED]

Kryteria włączenia i wyłączenia badań do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[REDACTED] • wiek powyżej 18. roku życia.	[REDACTED]	-
Interwencja	apalutamid (APA) – 240 mg/d doustnie z terapią supresji androgenowej (ADT)	Inne terapie lub dawkowanie niewłaściwe z zarejestrowanym w ChPL	-
Komparatory	terapia supresji androgenowej (ADT) (+/- placebo celem zaślepienia apalutamidu)	Inne terapie lub dawkowanie niewłaściwe z zarejestrowanym w ChPL	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> 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) 	<ul style="list-style-type: none"> Farmakokinetyka/farmakodynamika Ocena czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 		
Typ badań	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	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadków • Doniesienia konferencyjne poprzedzające artykuł pełnotekstowy, nie zawierające nowych wyników w stosunku do publikacji pełnotekstowej • Doniesienia konferencyjne dotyczące prób klinicznych nieopublikowanych w pełnym tekście 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in.:

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),
- MEDLINE przez PubMed,
- EMBASE przez Elsevier.

Przeszukano również rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health – *clinicaltrials.gov*; EU Clinical Trials Register – *clinicaltrialsregister.eu*) oraz abstrakty z doniesień konferencyjnych poniższych towarzystw naukowych:

- European Association of Urology Congress: lata 2016-2020;
- American Urological Association Annual Meeting: lata 2016-2020;
- American Association for Cancer Research Annual Meeting: lata 2016-2020;
- Canadian Urological Association Meeting: lata 2016-2020;
- Asia-Pacific Prostate Cancer Conference: lata 2016-2019;
- Medical Oncology Group of Australia Incorporated Annual Scientific Meeting, New Directions in Personalised Cancer Therapy: 2018 r.;
- Genitourinary Cancers Symposium: lata 2016-2021;
- ASCO Annual Meeting: 2016-2020;
- Palliative and Supportive Care in Oncology Symposium: lata 2016-2020.

Jako datę wyszukiwania podano 7 kwietnia 2021 r. .

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach:

- MEDLINE via PubMed;

- EMBASE via Ovid;
- Cochrane Library;

z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej i wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 23 kwietnia 2021 r.

W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie TITAN, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo apalutamidu w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (APA+ADT) w porównaniu z placebo podawanym wraz z terapią supresji androgenowej (PBO+ADT) w populacji chorych z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego.

Dodatkowo w wyniku przeszukiwania abstraktów konferencyjnych włączono 3 doniesienia konferencyjne: *Agarwal 2020* (analiza przeżycia bez progresji podczas następczej terapii w zależności od jej rodzaju), *Ozguroglu 2020* (analiza wyników w podgrupach pacjentów z chorobą wysokiego i niskiego ryzyka) i *Chi 2021* (wyniki po okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, końcowa analiza OS). Ponadto,

Ponadto wnioskodawca włączył 15 opracowań wtórnych. Szczegóły w AKL wnioskodawcy rozdział 3.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótowo charakterystykę głównego badania włączonego do analizy.

Tabela 15. Charakterystyka głównego badania analizy wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie TITAN Źródło finansowania: Janssen Research and Development.	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe Interwencja: Apalutamid 240 mg (APA+ADT) doustnie raz dziennie w połączeniu z ciągłą terapią supresji androgenowej Komparator: placebo (PBO+ADT) doustnie raz dziennie w połączeniu z ciągłą terapią supresji androgenowej Czas obserwacji: mediana: 22,7 miesiąca Hipoteza: superiority	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona przez badacza diagnoza gruczolakoraka gruczołu krokowego • (według oryginalnego protokołu włączano jedynie pacjentów z małym obciążeniem przerzutami (<i>low-volume</i>). Kryterium to usunięto wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu, 8 kwietnia 2016 r.) • obecność przerzutów odległych, udokumentowanych na podstawie ≥ 1 zmiany w badaniu scyntygraficznym kości (w oryginalnym protokole wymagana była obecność ≥ 2 przerzutów do kości; kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu, 8 kwietnia 2016 r.) z lub bez przerzutów trzewnych lub do węzłów chłonnych; w przypadku pacjentów z pojedynczą zmianą przerzutową w układzie kostnym wymagane było jej potwierdzenie w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego • pacjenci wrażliwi na hormonoterapię, nieprzyjmujący terapii supresji androgenowej w czasie progresji choroby • ECOG 0-1 • (według oryginalnego protokołu włączano pacjentów ze stanem sprawności 0, 1 lub 2 według ECOG. Kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu, 8 kwietnia 2016 r.) • terapia supresji androgenowej musiała być rozpoczęta co najmniej 14 dni przed randomizacją • pacjenci otrzymujący agonistów GnRH w ciągu 28 dni przed randomizacją musieli przyjmować antyandrogen I generacji przez 14 lub więcej dni przed randomizacją; terapia lekiem antyandrogenowym musiała być zakończona przed randomizacją • dozwolone było wcześniejsze stosowanie docetakselu (do maksymalnie 6 cykli, w tym ostatnia dawka ≤ 2 miesiące przed randomizacją, bez dowodów progresji podczas leczenia lub przed randomizacją), terapia supresji androgenowej (nie dłużej niż 	Pierwszorzędowe <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji (PFS) Drugorzędowe <ul style="list-style-type: none"> • Czas do zastosowania terapii cytotoksycznej • Czas do progresji bólu w kwestionariuszu BPI-SF • Czas do przewlekłego stosowania leków opioidowych • Czas do zdarzenia związanego z układem kostnym. Eksploracyjne <ul style="list-style-type: none"> • Czas do progresji określonej poziomem PSA we krwi • Przeżycie bez progresji choroby podczas następczej linii terapii

		<p>6 miesięcy na etapie raka przerzutowego hormonowrażliwego (według oryginalnego protokołu maksymalny czas stosowania terapii supresji androgenowej w leczeniu przerzutowego raka prostaty wynosił 3 miesiące dla pacjentów niestosujących wcześniej docetakselu oraz 6 miesięcy dla pacjentów, którzy wcześniej stosowali docetaksel; kryterium ujednolicono wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu, 8 kwietnia 2016 r.) oraz nie dłużej niż 3 lata dla raka wczesnego (według oryginalnego protokołu maksymalny czas stosowania terapii supresji androgenowej w leczeniu wczesnego raka prostaty wynosił 6 miesięcy; kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu, 8 kwietnia 2016 r.), terapia raka wczesnego musiała być zakończona co najmniej rok przed randomizacją), jeden kurs radioterapii (zakończony przed randomizacją) lub leczenia chirurgicznego w leczeniu objawowym związanym z chorobą przerzutową oraz inne terapie miejscowe raka wczesnego (np. radioterapia, resekcja gruczołu krokowego) ukończone co najmniej rok przed randomizacją</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek: ≥ 18 lat (lub wiek pozwalający wyrazić świadomą zgodę i wziąć udział w badaniu w miejscu badania) zdolność do polykania tabletek leku używanie prezerwatyw podczas aktywności seksualnej oraz niebycie dawcą nasienia podczas udziału w badaniu oraz 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Badanie histopatologiczne wskazujące na raka drobnokomórkowego, przewodowego lub neuroendokrynnego gruczołu krokowego obecność przerzutów do mózgu obecność przerzutów jedynie do węzłów chłonnych obecność przerzutów trzewnych (obecność przerzutów do narządów trzewnych była niedozwolona w oryginalnej wersji protokołu; kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu, 8 kwietnia 2016 r.) odpowiednia czynność wątroby, nerek i szpku określona na podstawie badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> poziom hemoglobiny we krwi $< 9,0$ g/dl liczba neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/l$ liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$ stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times$ GGN (górną granicę normy) (w przypadku pacjentów ze współistniejącym zespołem Gilberta, gdy stężenie bilirubiny całkowitej było wyższe niż $1,5 \times$ GGN, należało dokonać pomiaru bilirubiny bezpośredniej i pośredniej – pacjenci ze stężeniem bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ GGN mogli być włączani do badania) aktywność ALT lub AST $> 2,5 \times$ GGN stężenie kreatyniny w surowicy krwi $> 2,0 \times$ GGN stężenie albumin w surowicy krwi $< 3,0$ g/dl ciężka lub niestabilna dławica piersiowa zawał mięśnia sercowego objawowa zastoinowa niewydolność serca niekontrolowane nadciśnienie tętnicze klinicznie istotne tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowozatorowe (np. zatorowość płucna) choroba żołądka lub jelit upośledzająca wchłanianie aktywna infekcja wymagająca terapii systemowej (np. infekcja wirusem HIV) predyspozycja lub dodatni wywiad w kierunku drgawek (w tym wcześniejsze zdarzenie naczyniowo-mózgowe, przejściowy atak niedokrwienny lub utrata przytomności w ciągu roku przed randomizacją, obecna malformacja tętniczo-żylna w mózgu lub obecność mas wewnątrzczaszkowych powodujących obrzęk lub efekt masy, np. nerwiak osłonkowy lub oponiak) 	<ul style="list-style-type: none"> Czas do miejscowej progresji objawowej
--	--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne arytmie komorowe w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją • inny nowotwór złośliwy (poza odpowiednio leczonym rakiem podstawnokomórkowym lub kolczystokomórkowym skóry, powierzchniowym rakiem pęcherza moczowego lub inny rak in situ pozostający w remisji) w ciągu 5 lat przed randomizacją • wcześniejsze leczenie innym antyandrogenem nowej generacji (np. enzalutamidem), inhibitorem CYP17 (np. octanem abirateronu), immunoterapią (np. sipuleucelem-T), radiofarmaceutykami oraz metodami leczenia raka gruczołu krokowego innymi niż podane w kryteriach włączenia • rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami lub denosumabem w celu kontroli przerzutów do kości w ciągu 28 dni przed randomizacją • stosowanie innych terapii w trakcie badań, preparatów krwiopochodnych, czynników wzrostu lub inwazyjnych procedur chirurgicznych (poza kastracją chirurgiczną) w ciągu 28 dni przed randomizacją lub obecne uczestnictwo w innym badaniu eksperymentalnym • przyjmowanie leków przeciwdrgawkowych w leczeniu drgawek obecnie lub w przeszłości • stosowanie leków obniżających próg drgawkowy musiało być zakończone lub zamienione na inne co najmniej 28 dni przed randomizacją • stwierdzona alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja na apalutamid lub inny składnik preparatu • jakkolwiek inny stan lub sytuacja uniemożliwiająca, w opinii badacza, udział w badaniu. <p>Liczba pacjentów: APA+ADT (N = 525) PBO+ADT (N = 527)</p> <p>Wyjściowe dane demograficzne</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Charakterystyka populacji</th> <th rowspan="2">Mediana wieku (zakres)</th> <th colspan="2">ECOG, n (%)</th> <th colspan="2">Wynik w skali Gleasona, n (%)</th> <th rowspan="2">Poprzednie leczenie docetakselem, n (%)</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>1</th> <th>< 7</th> <th>7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">APA+ADT</td> <td rowspan="3">69 (45–94)</td> <td>0</td> <td>328 (62,5%)</td> <td>< 7</td> <td>41 (7,8)</td> <td rowspan="3">58 (11,0%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>197 (37,5%)</td> <td>7</td> <td>133 (25,3)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0</td> <td>> 7</td> <td>351 (66,9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">PBO+ADT</td> <td rowspan="3">68 (43–90)</td> <td>0</td> <td>348 (66,0%)</td> <td>< 7</td> <td>39 (7,4)</td> <td rowspan="3">55 (10,4%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>178 (33,8%)</td> <td>7</td> <td>130 (24,7)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1 (0,2%)</td> <td>> 7</td> <td>358 (67,9)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres)	ECOG, n (%)		Wynik w skali Gleasona, n (%)		Poprzednie leczenie docetakselem, n (%)	0	1	< 7	7	APA+ADT	69 (45–94)	0	328 (62,5%)	< 7	41 (7,8)	58 (11,0%)	1	197 (37,5%)	7	133 (25,3)	2	0	> 7	351 (66,9)	PBO+ADT	68 (43–90)	0	348 (66,0%)	< 7	39 (7,4)	55 (10,4%)	1	178 (33,8%)	7	130 (24,7)	2	1 (0,2%)	> 7	358 (67,9)	
Charakterystyka populacji	Mediana wieku (zakres)	ECOG, n (%)			Wynik w skali Gleasona, n (%)		Poprzednie leczenie docetakselem, n (%)																																					
		0	1	< 7	7																																							
APA+ADT	69 (45–94)	0	328 (62,5%)	< 7	41 (7,8)	58 (11,0%)																																						
		1	197 (37,5%)	7	133 (25,3)																																							
		2	0	> 7	351 (66,9)																																							
PBO+ADT	68 (43–90)	0	348 (66,0%)	< 7	39 (7,4)	55 (10,4%)																																						
		1	178 (33,8%)	7	130 (24,7)																																							
		2	1 (0,2%)	> 7	358 (67,9)																																							

Komentarz analityków

Według oryginalnego protokołu do badania włączano pacjentów ze stanem sprawności 0, 1 lub 2 według ECOG. Kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.). Wszyscy pacjenci pozostawali na ciągłej terapii supresji androgenowej (agonista/antagonista GnRH lub kastracja chirurgiczna). Wybór między agonistą i antagonistą GnRH pozostawiono badaczowi. Dawkowanie ADT było zgodne z charakterystyką odpowiedniego produktu leczniczego.

Stosowanie bisfosfonianów i denosumabu było dozwolone, gdy było zgodne z zalecanym dawkowaniem w ramach leczenia przerzutów do kości. Wymagane było przyjmowanie stałej dawki tych preparatów przez co najmniej 28 dni przed randomizacją lub zgoda na niestosowanie ich do czasu progresji w badaniu radiograficznym. Bisfosfoniany i denosumab dozwolone były w dawkach stosowanych w zapobieganiu osteoporozie.

Zabronione terapie dodatkowe: inne antyandrogeny (np. bikalutamid, nilutamid, flutamid, octan cyproteronu, enzalutamid).



Tabela 16. Definicje punktów końcowych badania TITAN

Punkt końcowy	Definicja
Główne punkty końcowe	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. progression-free survival)	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej radiologicznej progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Jako progresję uznawano zmiany w tkankach miękkich, obrazowane przy użyciu tomografii komputerowej (CT) lub metodą rezonansu magnetycznego (MRI), bądź nowe zmiany kostne, wykryte przy scyntygrafii kości.
Przeżycie całkowite (OS, z ang. overall survival)	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.
Dodatkowe punkty końcowe	
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTIC, z ang. time to initiation of cytotoxic chemotherapy)	Czas od randomizacji do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (w przypadku pacjentów bez takiego leczenia dane były cenzorowane w dacie ostatniego kontaktu z nimi).
Czas do pogorszenia bólu (ang. time to pain progression)	Czas od randomizacji do progresji bólu w ocenie na podstawie formularza Krótkiego Inwentarza Bólu (BPI-SF, z ang. Brief Pain Inventory – Short Form) [^] . Progresję bólu zdefiniowano jako średni wzrost o ≥ 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej największej intensywności bólu przy dwóch kolejnych ocenach w odstępie ≥ 3 tygodni, ze średnim wynikiem wartości najgorszego bólu > 4 punktów w przypadku pacjentów, u których nie zmniejszono dawki leczenia opioidami lub u których rozpoczęto leczenie przewlekłe opioidami, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Do oceny tego punktu końcowego użyto pytania 3 (item 3) formularza BPI-SF. Skala zawarta w formularzu przyjmuje wartości 0-10, przy czym 0 oznacza brak bólu, natomiast 10 – najsilniejszy ból jaki pacjent może sobie wyobrazić. Za minimalną istotną zmianę uznawano zmianę o 2 punkty. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła progresja bólu, dane były cenzorowane w dacie ostatniej przeprowadzonej u nich oceny.
Czas do przewlekłego stosowania opioidów (ang. time to chronic opioid use)	Czas od randomizacji do rozpoczęcia przewlekłego leczenia opioidami. Przewlekłe leczenie opioidami definiowano jako podawanie opioidowych środków przeciwbólowych doustnie przez okres ≥ 3 tygodni lub w formie innej niż doustna przez ≥ 7 dni. W przypadku pacjentów leczonych opioidami w momencie włączenia do badania, leczenie przewlekłe definiowano jako zwiększenie łącznej dziennej dawki opioidów o $\geq 30\%$ trwające dla leków doustnych przez ≥ 3 tygodnie lub przez ≥ 7 dni dla leków w formie innej niż doustna. Podawanie leków opioidowych w razie potrzeby (as needed), niezaplanowane wcześniej, lub przedłużone stosowanie opioidów w leczeniu innym niż rak gruczołu krokowego, nie wymagało przerwania analizowanego leczenia u pacjenta.
Czas do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE, z ang. time to skeletal-related event)	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego, rozumianego jako złamanie patologiczne kości, ucisk na rdzeń kręgowy bądź wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.
Czas do wystąpienia oporności na kastrację (castration resistance) ^{^^}	Czas od randomizacji do wystąpienia: udokumentowanej radiologicznej progresji choroby, progresji PSA lub zdarzeń kostnych, w zależności co wystąpi pierwsze.
Eksploacyjne punkty końcowe (exploratory endpoints)	
Czas do progresji PSA (TTPP, z ang. time to PSA progression)	Czas od randomizacji do progresji swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. prostate-specific antigen) według kryteriów PCWG2 (w przypadku spadku od wartości wyjściowej zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia terapii do wzrostu stężenia PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej wartości nadir, potwierdzonej w kolejnym pomiarze ≥ 3 tygodnie później).
Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)	Czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby określonej przez badacza (<i>investigator-determined disease progression</i>) (progresja PSA, progresja w obrazowaniu lub progresja kliniczna) w czasie kiedy pacjent otrzymywał kolejną terapię w leczeniu raka gruczołu krokowego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpi wcześniej.
Czas do progresji lokalnej objawów (ang. time to symptomatic local progression)	Czas od randomizacji do progresji lokalnej objawów.

[^] szczegółowy opis kwestionariusza BPI-SF przedstawiono w załączniku ku AKL wnioskodawcy;^{^^} punkt dodatkowy przedstawiony w doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021*

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości badań wnioskodawca przeprowadził przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

Analizowane badanie cechowało się właściwą metodyką, w 4 z 5 domen narzędzia ROB2 ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie dla wszystkich wybranych najistotniejszych punktów końcowych. Jedynie w domenie dotyczącej brakujących danych dla punktu końcowego (PROs) ryzyko oceniono na pośrednie ze względu na duży odsetek pacjentów, którzy nie wypełniali kwestionariuszy oceny jakości życia podczas kolejnych ocen. Dodatkowo, nie opisano zaplanowanej analizy rPFS i OS w podgrupach wyróżnionych ze względu na liczbę zmian przerzutowych w kościach (≤ 10 i >10), uznano jednak, że nie wpłynęło to znacząco na ryzyko błędu. Ogółem ryzyko błędu dla wszystkich ocenionych punktów końcowych poza PROs oceniono na niskie, a dla PROs na nieokreślone ze względu na ocenę w domenie 3.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniu TITAN

Punkt końcowy	Ocena ryzyka błędu systematycznego w zakresie poszczególnych domen					Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego
	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane dla punktu końcowego	Pomiar punktu końcowego	Selekcja opisanego wyniku	
rPFS						
OS						
PROs						
Bezpieczeństwo						

Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko nieokreślone, kolor czerwony – ryzyko wysokie.

rPFS – przeżycie bez progresji choroby ocenianej w badaniu radiograficznym, OS – przeżycie całkowite, PROs – punkty końcowe oceniane przez pacjenta, z ang. *patient-reported outcomes*.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Celem próby klinicznej TITAN było włączenie szerokiej grupy pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormonoterapię, co skutkuje ograniczeniem w postaci stosunkowo małych liczebnościowo podgrup – dla przykładu tylko 10,7% populacji badania otrzymywało wcześniej terapię docetakselem; nie mniej jednak w badaniu obserwowano w większości spójność wyników w populacji ogólnej z analizami w wyodrębnionych podgrupach;
- Odsetek pacjentów biorących udział w ocenie jakości życia w próbie TITAN zmniejszył się wraz z czasem w obu grupach, co mogło przyczynić się do powstania błędu systematycznego, wynikającego z przedwczesnej utraty pacjentów;
- Pomimo wyników świadczących o braku istotnego wpływu apalutamidu na ocenę jakości życia pacjentów, odnotowano zdarzenia niepożądane związane z apalutamidem (takie jak wysypka), które mogły wpłynąć na odczucia pacjentów i ocenianą przez nich jakość życia. W badaniu TITAN nie poddano szczegółowej ocenie wysypki jako zdarzenia niepożądanego, jednakże wysokie wskaźniki stosowania się do leczenia (*compliance*) oraz korzystne wyniki domeny 5 kwestionariusza FACT-P niwelują powstałe ograniczenie.”

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Według oryginalnego protokołu do badania włączano pacjentów ze stanem sprawności 0, 1 lub 2 według ECOG. Kryterium to zmodyfikowano wraz z wprowadzeniem pierwszej poprawki do protokołu (8 kwietnia 2016 r.). Według kryteriów włączenia do uzgodnionego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego apalutamidem (ICD-10 C61)” do leczenia apalutamidem kwalifikują się chorzy ze stanem sprawności 0-2 według klasyfikacji WHO.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „W wyniku przeglądu systematycznego pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano tylko jedno badanie (TITAN), pozwalające porównać bezpośrednio efektywność terapii apalutamidem w skojarzeniu z terapią antyandrogenową w odniesieniu do terapii antyandrogenowej z placebo – było to jednak duże badanie kliniczne (N = 1052), z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o bardzo dobrej jakości, co wskazuje na wysoką wiarygodność uzyskanych wyników;

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- Nie odnaleziono badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, co ogranicza możliwość wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie apalutamidu w takich warunkach.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

[Redacted]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie TITAN

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędowe punkty końcowe:
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
- drugorzędowe punkty końcowe:
 - czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej,
 - czas do pogorszenia bólu,
 - czas do przewlekłego stosowania opioidów,
 - czas do wystąpienia zdarzeń kostnych,
 - czas do wystąpienia oporności na kastrację (*castration resistance*)¹;
- eksploracyjne punkty końcowe (*exploratory endpoints*):

¹ punkt dodatkowy przedstawiony w doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021*.

- czas do progresji swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*),
- przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2),
- czas do progresji lokalnej objawów (ang. *time to symptomatic local progression*).

W badaniu TITAN zaprezentowano wyniki dla pierwszej analizy interim, data odcięcia danych: 23 listopada 2018 r. Mediana okresu obserwacji wynosiła 22,7 miesiąca (IQR: 19,4; 25,8). Mediana czasu otrzymywania leczenia zgodnie z protokołem wynosiła 20,5 miesiąca (IQR: 14,9; 24,7) w grupie APA+ADT oraz 18,3 miesiąca (IQR: 10,3; 22,9) w grupie PBO+ADT. Ponadto odnaleziono doniesienie konferencyjne (Chi 2021) przedstawiające informacje z okresu obserwacji o medianie 44 miesięcy (końcowa analiza OS). Po zniesieniu zaślepienia w badaniu, 208 (39,5%) chorych z grupy PBO+ADT rozpoczęło leczenie apalutamidem. W tym dłuższym okresie obserwacji mediana czasu trwania leczenia wyniosła 39,3 miesiąca w grupie APA+ADT, 20,2 miesiąca w całej grupie placebo i 15,4 miesiąca w grupie chorych, którzy przeszli na leczenie APA+ADT z grupy kontrolnej.

Komentarz analityków

Główne punkty końcowe

Przeżycie całkowite (OS)

Badacze raportowali ocenę przeżycia całkowitego dla dwóch okresów obserwacji (*interim* po okresie obserwacji o medianie 22,7 miesiąca i końcowej po okresie obserwacji o medianie 44 miesiące).

Tabela 18. Przeżycie całkowite; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019)

APA+ADT, N = 525			PBO+ADT, N = 527			HR (95% CI), p
Liczba chorych ze zdarzeniem OS, n (%)*	Mediana [miesiące]	24-miesięczne OS (95% CI)	Liczba chorych ze zdarzeniem OS, n (%)*	Mediana [miesiące]	24-miesięczne OS (95% CI)	
Mediana okresu obserwacji: 22,7 miesiąca						
83 (15,8%)	NO	82,4% (78,4%; 85,8%)	117 (22,2%)	NO	73,5% (68,7%; 77,8%)	0,67 (0,51; 0,89) p = 0,005

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** łącznie wystąpiło 405 zdarzeń;

NO nie osiągnięto.

Wśród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, w okresie obserwacji o medianie 22,7 miesiąca w grupie przyjmującej badaną interwencję raportowano o ponad 33% mniej zgonów niż w grupie otrzymującej leczenie kontrolne, a różnice te były istotne statystycznie: HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89), p = 0,005. W obu grupach mediana OS nie została osiągnięta. Odsetek 24-miesięcznego przeżycia był większy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy PBO+ADT, odpowiednio 82,4% vs 73,5%, co wskazywało na korzyści zastosowania apalutamidu.

Główna analiza przeżycia całkowitego została wykonana przy użyciu testu log-rank ze stratyfikacją według oceny nowotworu wg skali Gleasona (≤ 7 vs > 7), regionu geograficznego (Ameryka Północna i UE vs pozostałe kraje) oraz wcześniejszego leczenia docetakselem (tak vs nie), natomiast analizę w wybranych podgrupach przeprowadzono bez stratyfikacji.

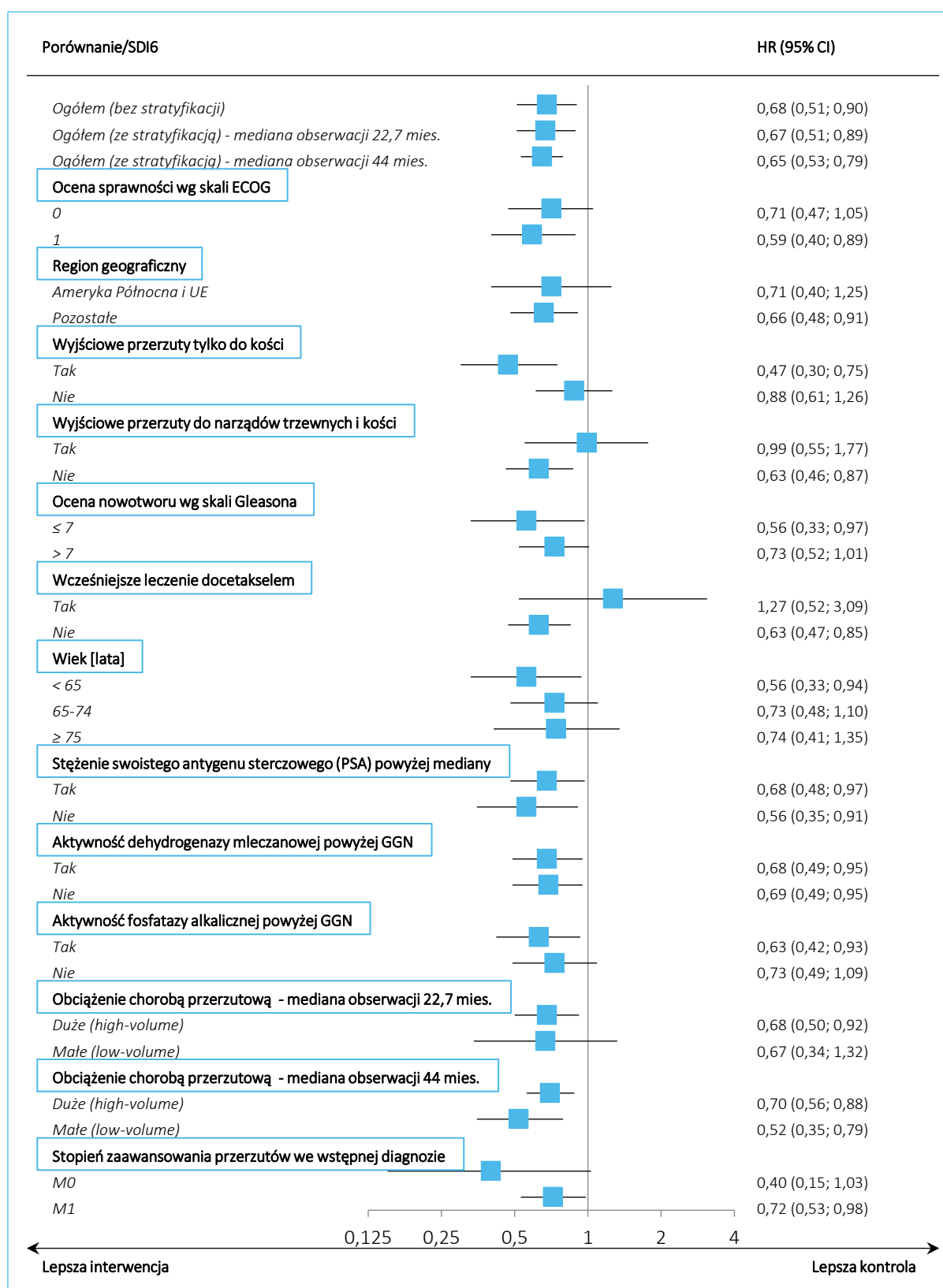
Tabela 19. Ocena OS, analiza w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019)

Podgrupa		Liczba pacjentów, n/N (%*)		Mediana PFS [miesiące]		HR (95% CI)
		APA+ADT	PBO+ADT	APA+ADT	PBO+ADT	
Ogółem (bez stratyfikacji)		83/525 (15,8%)	117/527 (22,2%)	NO	NO	0,68 (0,51; 0,90)
Ocena sprawności według skali ECOG	0	41/328 (12,5%)	60/348 (17,2%)	NO	NO	0,71 (0,47; 1,05)
	1	42/197 (21,3%)	57/178 (32,0%)	NO	NO	0,59 (0,40; 0,89)
Region geograficzny	Ameryka Północna oraz UE	21/173 (12,1%)	29/173 (16,8%)	NO	NO	0,71 (0,40; 1,25)
	Pozostałe	62/352 (17,6%)	88/354 (24,9%)	NO	NO	0,66 (0,48; 0,91)
Wyjściowo przerzuty tyko do kości	Tak	28/289 (9,7%)	53/269 (19,7%)	NO	NO	0,47 (0,30; 0,75)
	Nie	55/236 (23,3%)	64/258 (24,8%)	NO	NO	0,88 (0,61; 1,26)
Wyjściowo przerzuty do narządów trzewnych i kości	Tak	20/56 (35,7%)	25/72 (34,7%)	NO	26,6	0,99 (0,55; 1,77)
	Nie	63/469 (13,4%)	92/455 (20,2%)	NO	NO	0,63 (0,46; 0,87)
Ocena nowotworu wg skali Gleasona	≤ 7	21/174 (12,1%)	34/169 (20,1%)	NO	NO	0,56 (0,33; 0,97)
	> 7	62/351 (17,7%)	83/358 (23,2%)	NO	NO	0,73 (0,52; 1,01)
Wcześniejsze leczenie docetakselem	Tak	11/58 (19,0%)	9/55 (16,4%)	NO	NO	1,27 (0,52; 3,09)
	Nie	72/467 (15,4%)	108/472 (22,9%)	NO	NO	0,63 (0,47; 0,85)
Wiek [lata]	< 65	21/149 (14,1%)	43/182 (23,6%)	NO	NO	0,56 (0,33; 0,94)
	65-74	42/243 (17,3%)	51/232 (22,0%)	NO	NO	0,73 (0,48; 1,10)
	≥ 75	20/133 (15,0%)	23/113 (20,4%)	NO	NO	0,74 (0,41; 1,35)
Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) powyżej mediany	Tak	58/285 (20,4%)	66/241 (27,4%)	NO	NO	0,68 (0,48; 0,97)
	Nie	25/240 (10,4%)	51/286 (17,8%)	NO	NO	0,56 (0,35; 0,91)
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej powyżej GGN	Tak	18/60 (30,0%)	25/60 (41,7%)	NO	NO	0,68 (0,37; 1,24)
	Nie	62/443 (14,0%)	86/442 (19,5%)	NO	NO	0,69 (0,49; 0,95)
Aktywność fosfatazy alkalicznej powyżej GGN	Tak	40/177 (22,6%)	61/180 (33,9%)	NO	NO	0,63 (0,42; 0,93)
	Nie	43/346 (12,4%)	56/345 (16,2%)	NO	NO	0,73 (0,49; 1,09)
[Redacted]						

Podgrupa	Liczba pacjentów, n/N (%*)		Mediana PFS [miesiące]		HR (95% CI)	
	APA+ADT	PBO+ADT	APA+ADT	PBO+ADT		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Stopień zaawansowania przerzutów we wstępnej diagnozie	M0	7/85 (8,2%)	11/59 (18,6%)	NO	NO	0,40 (0,15; 1,03)
	M1	71/411 (17,3%)	101/441 (22,9%)	NO	NO	0,72 (0,53; 0,98)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; [REDACTED]; NO nie osiągnięto

W ocenie OS – w ponad połowie analizowanych podgrup odnotowane różnice były istotne statystycznie i wskazywały na wyższą skuteczność analizowanego leku w zmniejszaniu ryzyka zgonu w porównaniu do leczenia w grupie kontrolnej. Brak istotności w niektórych podgrupach mógł wynikać z mniejszej ich liczebności i odnotowanej mniejszej liczby zdarzeń.



Rysunek 1. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019)

Dodatkowo, w odnalezionym abstrakcie doniesienia konferencyjnego (Ozguroglu 2020), przedstawiono wyniki oceny OS w podgrupach chorych z wysokim (*high risk*) lub niskim (*low risk*) ryzykiem choroby. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 20. Dodatkowa analiza OS w analizie w podgrupach ze względu na czynniki ryzyka; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Ozguroglu 2020)

Podgrupa	APA+ADT		PBO+ADT		HR (95% CI), p
	Odsetek pacjentów (%)	24-miesięczne OS	Odsetek pacjentów (%)	24-miesięczne OS	
Pacjenci z wysokim ryzykiem (high risk patients)	38%	76%	bd.	63%	0,62 (0,45; 0,87), p = 0,005
Pacjenci z niskim ryzykiem (low risk patients)	26%	90%	bd.	85%	0,74 (0,44; 1,25), p = 0,263

Ryzyko zgonu w podgrupie pacjentów z wysokim ryzykiem choroby (*high risk*) było istotnie niższe w grupie pacjentów leczonych apalutamidem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: HR = 0,62 (95% CI: 0,45; 0,87), p = 0,005. W przypadku podgrupy chorych z niskim ryzykiem choroby przerzutowej (*low risk*) różnice były spójne, ale nie osiągnęły znaczenia statystycznego: HR = 0,74 (95% CI: 0,44; 1,25), p = 0,263. Odsetek 24-miesięcznego OS był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT (76% vs 63% i 90% vs 85%, odpowiednio dla podgrup *high risk* i *low risk*).

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Autorzy badania TITAN przedstawili ocenę przeżycia wolnego od progresji choroby ogółem dla grup przyjmujących przypisane interwencje (APA+ADT vs PBO+ADT).

Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019)

APA+ADT, N = 525			PBO+ADT, N = 527			HR (95% CI), p
Liczba chorych ze zdarzeniem PFS, n (%)*	Mediana [miesiące]	24-miesięczne PFS (95% CI)	Liczba chorych ze zdarzeniem PFS, n (%)*	Mediana [miesiące] (95% CI)	24-miesięczne PFS (95% CI)	
134 (25,5%)	NO	68,2% (62,9%; 72,9%)	231 (43,8%)	22,1 (18,5; 32,9)	47,5% (42,1%; 52,8%)	0,48 (0,39; 0,60) p < 0,001

* obliczone na podstawie dostępnych danych; NO nie osiągnięto.

Wśród pacjentów leczonych apalutamidem skojarzonym z terapią antyandrogenową odnotowano o ponad 18 punktów procentowych mniej zdarzeń PFS w porównaniu do grupy pacjentów, którzy otrzymywali ADT oraz placebo: 25,5% vs 43,8%. Była to różnica istotna statystycznie: HR = 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60), p < 0,001. Analiza dla wszystkich pacjentów ogółem została przeprowadzona za pomocą testu log-rank ze stratyfikacją według oceny nowotworu za pomocą skali Gleasona (≤ 7 vs > 7 , w skali od 2 do 10, gdzie wyższy wynik oznacza większy stopień złośliwości nowotworu), regionu geograficznego (Ameryka Północna i Unia Europejska vs pozostałe kraje) oraz wcześniejszego leczenia docetakselem (tak vs nie). Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie pacjentów leczonych apalutamidem, zaś w grupie przyjmującej placebo mediana PFS wyniosła 22,1 miesiąca (95% CI: 18,5; 32,9). Odsetek 24-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia progresji choroby lub zgonu był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy PBO+ADT, odpowiednio 68,2% vs 47,5%.

Badacze przedstawili osobno wyniki analizy dla poszczególnych podgrup. Analiza ta została przeprowadzona bez stratyfikacji, stąd różniący się wynik HR dla ogólnej populacji badania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Ocena PFS, analiza w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019)

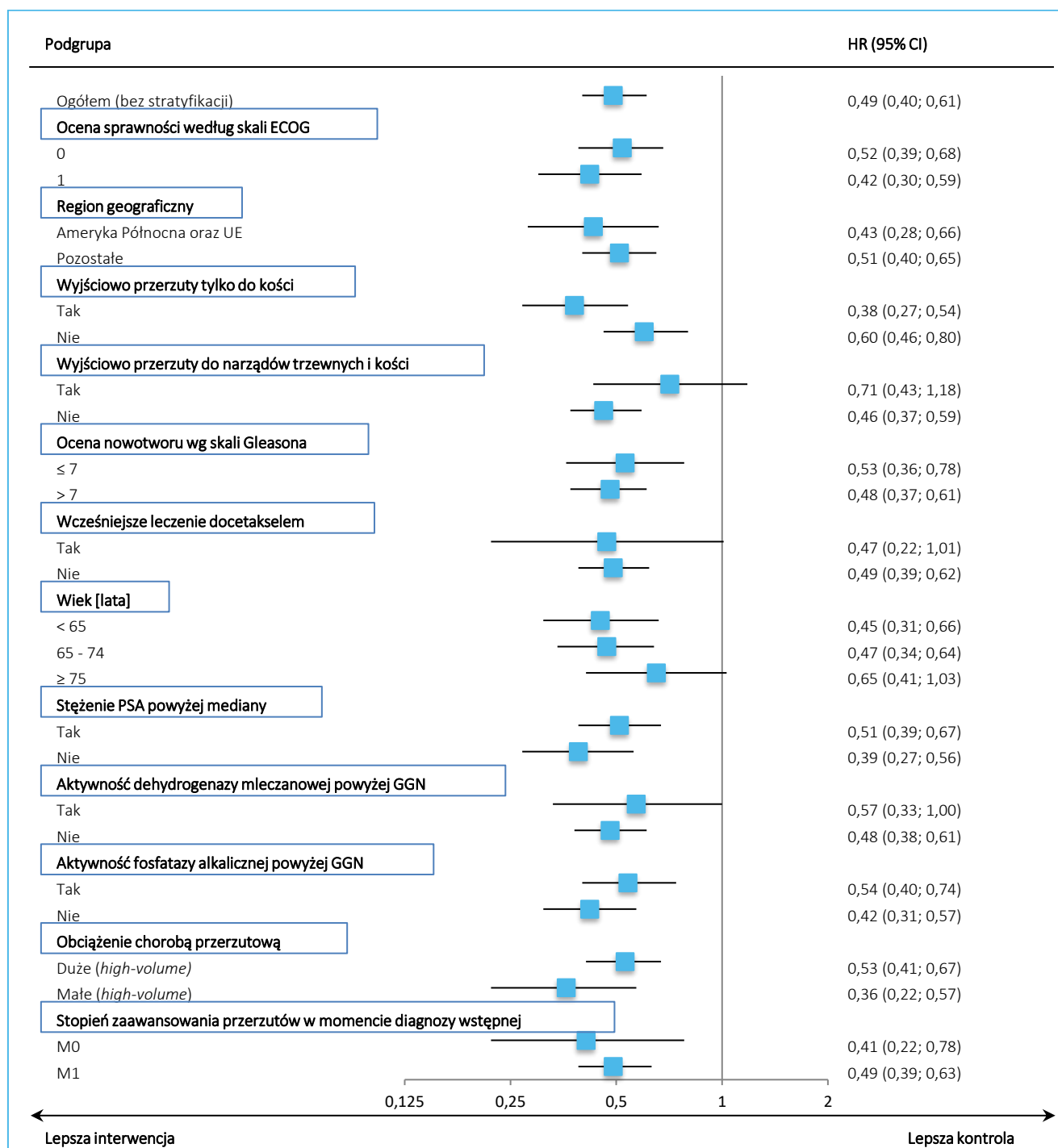
Podgrupa	Liczba pacjentów, n/N (%)*		Mediana PFS [miesiące]		HR (95% CI)	
	APA+ADT	PBO+ADT	APA+ADT	PBO+ADT		
Ogółem (bez stratyfikacji)	134/525 (25,5%)	231/527 (43,8%)	NO	22,1	0,49 (0,40; 0,61)	
Ocena sprawności według skali ECOG	0	79/328 (24,1%)	142/348 (40,8%)	NO	30,5	0,52 (0,39; 0,68)
	1	55/197 (27,9%)	89/178 (50,0%)	28,7	15,0	0,42 (0,30; 0,59)
Region geograficzny	Ameryka Północna oraz UE	32/173 (18,5%)	67/173 (38,7%)	NO	30,5	0,43 (0,28; 0,66)
	Pozostałe	102/352 (29,0%)	164/354 (46,3%)	NO	21,4	0,51 (0,40; 0,65)

Podgrupa		Liczba pacjentów, n/N (%*)		Mediana PFS [miesiące]		HR (95% CI)
		APA+ADT	PBO+ADT	APA+ADT	PBO+ADT	
Wyjściowo przerzuty tyko do kości	Tak	49/289 (17,0%)	102/269 (37,9%)	NO	32,9	0,38 (0,27; 0,54)
	Nie	85/236 (36,0%)	129/258 (50,0%)	NO	18,2	0,60 (0,46; 0,80)
Wyjściowo przerzuty do narządów trzewnych i kości	Tak	25/56 (44,6%)	38/72 (52,8%)	23,7	14,9	0,71 (0,43; 1,18)
	Nie	109/469 (23,2%)	193/455 (42,4%)	NO	23,0	0,46 (0,37; 0,59)
Ocena nowotworu wg skali Gleasona	≤ 7	41/174 (23,6%)	65/169 (38,5%)	NO	30,5	0,53 (0,36; 0,78)
	> 7	93/351 (26,5%)	166/358 (46,4%)	NO	18,6	0,48 (0,37; 0,61)
Wcześniejsze leczenie docetakselem	Tak	10/58 (17,2%)	19/55 (34,5%)	NO	22,1	0,47 (0,22; 1,01)
	Nie	124/467 (26,6%)	212/472 (44,9%)	NO	22,0	0,49 (0,39; 0,62)
Wiek [lata]	< 65	40/149 (26,8%)	85/182 (46,7%)	NO	18,4	0,45 (0,31; 0,66)
	65-74	61/243 (25,1%)	105/232 (45,3%)	NO	22,0	0,47 (0,34; 0,64)
	≥ 75	33/133 (24,8%)	41/113 (36,3%)	NO	32,9	0,65 (0,41; 1,03)
Stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) powyżej mediany	Tak	92/285 (32,3%)	119/241 (49,4%)	NO	15,4	0,51 (0,39; 0,67)
	Nie	42/240 (17,5%)	112/286 (39,2%)	NO	30,5	0,39 (0,27; 0,56)
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej powyżej GGN [^]	Tak	21/60 (35,0%)	30/60 (50,0%)	22,4	14,6	0,57 (0,33; 1,00)
	Nie	109/443 (24,6%)	191/442 (43,2%)	NO	23,0	0,48 (0,38; 0,61)
Aktywność fosfatazy a kalicznej powyżej GGN [^]	Tak	69/177 (39,0%)	98/180 (54,4%)	22,4	14,7	0,54 (0,40; 0,74)
	Nie	64/346 (18,5%)	133/345 (38,6%)	NO	30,5	0,42 (0,31; 0,57)
Stopień zaawansowania przerzutów w momencie diagnozy wstępnej	M0	17/85 (20,0%)	23/59 (39,0%)	NO	NO	0,41 (0,22; 0,78)
	M1	108/411 (26,3%)	196/441 (44,4%)	NO	22,0	0,49 (0,39; 0,63)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; GGN górna granica normy; NO nie osiągnięto.

Leczenie apalutamidem zmniejszało ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie w porównaniu do leczenia kontrolnego w każdej z analizowanych podgrup. W większości ocenianych podgrup różnice te były znamienne statystycznie – wyjątek stanowili pacjenci z przerzutami do narządów trzewnych i kości obecnymi wyjściowo, chorzy otrzymujący wcześniej leczenie docetakselem, pacjenci w wieku 75 lat lub więcej oraz chorzy

z aktywnością dehydrogenazy mleczanowej powyżej górnej granicy normy. Istotny wpływ apalutamidu w porównaniu do grupy kontrolnej w opóźnieniu wystąpienia progresji choroby lub zgonu odnotowano zarówno dla pacjentów z niskim, jak i wysokim obciążeniem chorobą przerzutową, odpowiednio HR = 0,36 (95% CI: 0,22; 0,57) i HR = 0,53 (0,41; 0,67).



Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019)

Ponadto odnaleziono abstrakt doniesienia konferencyjnego (Ozguroglu 2020), w którym zaprezentowano wyniki oceny PFS w podgrupach chorych z wysokim (*high risk*) lub niskim (*low risk*) ryzykiem choroby.

Tabela 23. Dodatkowa analiza PFS w podgrupach wyróżnionych ze względu na ryzyko choroby; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Ozguroglu 2020)

Podgrupa	APA+ADT	PBO+ADT	HR (95% CI), p
	Odsetek pacjentów (%)	Odsetek pacjentów (%)	
Pacjenci z wysokim ryzykiem (high risk patients)	38%	bd.	0,44 (0,34; 0,57), p < 0,0001
Pacjenci z niskim ryzykiem (low risk patients)	26%	bd.	0,54 (0,38; 0,78), p = 0,001

Zarówno w przypadku pacjentów z wysokim (*high risk*) jak i niskim (*low risk*) ryzykiem, ryzyko progresji choroby było istotnie niższe w grupie pacjentów leczonych apalutamidem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: HR = 0,44 (95% CI: 0,34; 0,57), p < 0,0001 w podgrupie *high risk* i HR = 0,54 (95% CI: 0,38; 0,78), p < 0,001 w podgrupie *low risk*.

Dodatkowe punkty końcowe

Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTIC)

Wśród pacjentów otrzymujących apalutamid w skojarzeniu z terapią antyandrogenową, odsetek pacjentów z 24-miesięcznym czasem wolnym od rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej był wyższy w porównaniu do chorych przyjmujących terapię antyandrogenową z placebo: 91% vs 78%, a ryzyko konieczności rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej istotnie mniejsze HR = 0,39 (95% CI: 0,27; 0,56), p < 0,0001. W obu grupach mediana czasu do zdarzenia nie została osiągnięta.

Autorzy raportowali także liczbę pacjentów, u których zastosowano poszczególne kolejne terapie. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Kolejne linie leczenia; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019)¹

Terapia	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Terapia przedłużająca życie (life-prolonging therapy) w leczeniu raka gruczołu krokowego ²	64/170 (37,6%)	165/271 (60,9%)	0,62 (0,50; 0,77) p < 0,0001	-0,23 (-0,33; -0,14) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Terapia ogólnoustrojowa ³ :	87/170 (51,2%)	190/271 (70,1%)	0,73 (0,62; 0,86) p = 0,0002	-0,19 (-0,28; -0,10) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
• Terapia hormonalna:	44/170 (25,9%)	98/271 (36,2%)	0,72 (0,53; 0,97) p = 0,0286	-0,10 (-0,19; -0,02) NNT = 10 (6; 65) p = 0,0209
• Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem	21/170 (12,4%)	45/271 (16,6%)	0,74 (0,46; 1,20) p = 0,2282	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,2095
• Bicalutamid	16/170 (9,4%)	31/271 (11,4%)	0,82 (0,46; 1,46) p = 0,5039	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4932
• Enzalutamid	3/170 (1,8%)	17/271 (6,3%)	0,28 (0,08; 0,95) p = 0,0403	-0,05 (-0,08; -0,01) NNT = 23 (13; 100) p = 0,0116
Inne ⁴	4/170 (2,4%)	5/271 (1,8%)	1,28 (0,35; 4,68) p = 0,7140	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7208
• Chemioterapia:	35/170 (20,6%)	73/271 (26,9%)	0,76 (0,54; 1,09) p = 0,1372	-0,06 (-0,14; 0,02) p = 0,1223
• Docetaksel	29/170 (17,1%)	67/271 (24,7%)	0,69 (0,47; 1,02) p = 0,0630	-0,08 (-0,15; 0,00) p = 0,0492
• Kabazytaksel	1/170 (0,6%)	2/271 (0,7%)	0,80 (0,07; 8,72) p = 0,8526	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,8485
• Inne ⁵	5/170 (2,9%)	4/271 (1,5%)	1,99 (0,54; 7,32) p = 0,2989	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3250
• Inna terapia:	8/170 (4,7%)	19/271 (7,0%)	0,67 (0,30; 1,50) p = 0,3308	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3047
• Rad-223	2/170 (1,2%)	4/271 (1,5%)	0,80 (0,15; 4,30) p = 0,7921	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7863
• Sipuleucel-T	2/170 (1,2%)	5/271 (1,8%)	0,64 (0,13; 3,25) p = 0,5881	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5653
• Inne ⁶	4/170 (2,4%)	10/271 (3,7%)	0,64 (0,20; 2,00) p = 0,4406	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4126

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ¹ dane uzyskane z suplementu do publikacji *Chi 2019*; ² włączając docetaksel, octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamid, kabazytaksel, rad-223 oraz sipuleucel-T; ³ niektórzy pacjenci pozostawali w zaślepieniu po zakończeniu leczenia oraz przed kolejną terapią, aby umożliwić włączenie do kolejnego badania klinicznego; ⁴ włączając dietylostybestrol, flutamid i cyproteron; ⁵ włączając etopozyd, paklitaksel, estramustynę, karboplatynę i cisplatynę; ⁶ włączając kwas zoledronowy, kłodronian, prednizolon i prednizon; NO nie osiągnięto.

Kolejne terapie były wdrażane u znacznie mniejszego odsetka pacjentów leczonych apalutamidem w porównaniu do chorych przyjmujących placebo. W kolejnej linii leczenia terapię przedłużającą życie w leczeniu raka gruczołu krokowego otrzymywało istotnie mniej chorych z grupy APA+ADT w porównaniu do pacjentów z grupy PBO+ADT (37,6% vs 60,9%), RR = 0,62 (95% CI: 0,50; 0,77), $p < 0,0001$, NNT = 5 (95% CI: 4; 8). Terapię ogólnoustrojową kolejnej linii otrzymywało łącznie 51,2% w grupie chorych leczonych apalutamidem oraz 70,1% w grupie przyjmujących leczenie kontrolne, również w tym przypadku różnice były znamienne statystycznie, RR = 0,73 (95% CI: 0,62; 0,86), $p = 0,0002$, NNT = 6 (95% CI: 4; 11). W poszczególnych rodzajach terapii, kierunek efektu był zgodny z główną analizą dla leczenia ogólnoustrojowego. Różnice były istotne statystycznie w przypadku dalszej terapii hormonalnej: 8,4% vs 18,6% odpowiednio dla grup APA+ADT i PBO+ADT, RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,97), $p = 0,0286$, NNT = 10 (95% CI: 6; 65), w tym dla terapii enzalutamidem, RR = 0,28 (95% CI: 0,08; 0,95), $p = 0,0403$, NNT = 23 (95% CI: 13; 100). W przypadku chemioterapii (20,6% vs 26,9% dla APA+ADT vs PBO+ADT) oraz innych dalszych terapii (4,7% vs 7,0% dla APA+ADT vs PBO+ADT), nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Badacze podali, że w grupie chorych przyjmujących apalutamid przeżycie było dłuższe niż wśród pacjentów otrzymujących placebo pomimo tego, że w ostatniej grupie więcej chorych otrzymywało terapię przedłużającą życie po zakończeniu leczenia analizowanego w ramach badania.

Czas do pogorszenia bólu

Ocenę tego punktu przeprowadzono przy użyciu pytań formularza BPI-SF. Pacjenci dokonywali oceny samodzielnie przez 7 następujących po sobie dni każdego cyklu leczenia (przez 6 dni przed oraz 1 dnia każdego nowego cyklu), aż do jego zakończenia, a następnie w 4, 8 i 12 miesiącu okresu obserwacji (Agarwal 2019 appendix). W publikacji głównej badania *TITAN* (Chi 2019) badacze przedstawili wyniki oceny u pacjentów, którzy wykonali pomiar minimum 1 dnia, a odczuwany przez nich ból zwiększył się z ocenianego ≥ 2 punktów do >4 punktów.

Mediany czasu do pogorszenia bólu w obu grupach nie zostały osiągnięte, a różnice pomiędzy grupami nie były istotne, $p = 0,12$. Zgodnie z hierarchiczną strategią testowania, ponieważ nie osiągnięto istotności statystycznej dla drugiego testowanego punktu końcowego, kolejne punkty końcowe nie były formalnie testowane.

Czas do przewlekłego stosowania opioidów

W obu grupach została osiągnięta mediana czasu do przewlekłego stosowania opioidów. Zgodnie z hierarchiczną strategią testowania, badacze nie przedstawili wartości p dla czasu do przewlekłego stosowania opioidów, ale analizując podane przedziały HR można wnioskować, że różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne, choć wartość HR wskazywała na korzyść grupy apalutamidu, HR = 0,77 (95% CI: 0,54; 1,11).

Czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE)

Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych nie została osiągnięta w żadnej z grup. Ryzyko TSRE było mniejsze w grupie otrzymującej apalutamid w porównaniu do kontroli, HR = 0,80 (95% CI: 0,56; 1,15). Tak jak w przypadku ocenianego wcześniej punktu końcowego, zgodnie z hierarchiczną strategią testowania badacze nie przedstawili wartości p , lecz analizując podane przedziały HR można wnioskować, że różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Czas do oporności na kastrację

W doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021* podano dane o czasie do wystąpienia oporności na kastrację (*castration resistance*), który definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia: udokumentowanej radiologicznej progresji choroby, progresji PSA lub zdarzeń kostnych, w zależności co wystąpi pierwsze. Mediana czasu do wystąpienia oporności na kastrację nie została osiągnięta w grupie APA+ADT, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 11,4 miesiąca. Ryzyko wystąpienia udokumentowanej radiologicznej progresji choroby, progresji PSA lub zdarzeń kostnych (w zależności co wystąpiło pierwsze) było znamienne mniejsze w grupie otrzymującej apalutamid w porównaniu do kontroli, HR = 0,34, $p < 0,0001$.

Eksploracyjne punkty końcowe

Czas do progresji PSA (TTPP)

Odsetek 24-miesięcznego czasu wolnego od progresji PSA był ponad dwukrotnie wyższy w grupie pacjentów leczonych apalutamidem w skojarzeniu z terapią antyandrogenową w porównaniu do grupy otrzymującej terapię antyandrogenową i placebo (75% vs 36%). Mediana TTPP w grupie APA+ADT nie została osiągnięta, zaś

w grupie PBO+ADT mediana wynosiła 12,91 miesięcy. Współczynnik HR wynosił 0,26 (95% CI: 0,21; 0,32), przedział ufności wskazywał na statystyczną istotność badanych różnic (autorzy nie podali wartości p). Nawrót zmian nowotworowych może przebiegać bezobjawowo, a jedynym czynnikiem świadczącym o ponownym rozwoju choroby jest zwiększenie stężenia PSA. Autorzy badania przedstawili dane dotyczące pacjentów, u których odnotowano spadek stężenia PSA poniżej progu wykrywalności, tj. do < 0,2 ng/ml. Odnotowali spadek stężenia PSA poniżej 0,2 ng/ml u ponad dwukrotnie większej liczby chorych leczonych apalutamidem w porównaniu do przyjmujących placebo (68,4% vs 28,7%) – różnice były istotne statystycznie, RB = 2,39 (95% CI: 2,06; 2,76), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 3; 3).

Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)

Autorzy przedstawili osobno czas do przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby (PFS2), definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby określonej przez badacza (*investigator-determined disease progression*), w czasie otrzymywania przez pacjenta kolejnej terapii w leczeniu raka gruczołu krokowego, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Tabela 25. Wtórne przeżycie wolne od progresji choroby; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019)

APA+ADT, N = 525		PBO+ADT, N = 527		HR (95% CI)
Mediana [miesiące]	24-miesięczne PFS2 (95% CI)	Mediana [miesiące]	24-miesięczne PFS2 (95% CI)	
Mediana okresu obserwacji: 22,7 miesiąca				
NO	81% (77%; 85%)	NO	72% (67%; 76%)	0,66 (0,50; 0,87)
Mediana okresu obserwacji: 44 miesiące (Chi 2021)				
NO	bd.	NO	bd.	0,66 $p < 0,0001$

NO nie osiągnięto

Wśród pacjentów otrzymujących apalutamid w skojarzeniu z terapią antyandrogenową, odsetek pacjentów z 24 miesięcznym czasem wolnym od drugiej progresji choroby był istotnie wyższy w porównaniu do chorych przyjmujących terapię antyandrogenową z placebo: 81% vs 72%. Współczynnik HR wynosił 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87), a przedział ufności wskazywał, że różnice były statystycznie istotne (autorzy nie podali wartości p). W obu grupach mediana czasu do zdarzenia nie została osiągnięta. Podobne wyniki odnotowano w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące – HR = 0,66, $p < 0,0001$.

Ponadto odnaleziono abstrakty z doniesień konferencyjnych (Agarwal 2020, Ozguroglu 2020), prezentujące wyniki oceny PFS2 w niewyróżnionych wyjściowo podgrupach:

- wśród pacjentów otrzymujących jako kolejną terapię leczenie hormonalne, taksany oraz niezależnie od kolejnej terapii leczenia,
- u chorych z wysokim (high risk) lub niskim (low risk) ryzykiem choroby.

We wszystkich analizowanych podgrupach, z wyjątkiem low-risk, ryzyko drugiej progresji choroby było istotnie niższe wśród chorych leczonych apalutamidem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo.

Czas do objawowej miejscowej progresji choroby

Mediana czasu do zdarzenia w obu grupach nie została osiągnięta. Badacze nie podali wartości p dla przedstawionego HR, jednak na podstawie przedziału 95%CI można stwierdzić, że różnice nie były statystycznie istotne.

Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (patient-reported outcomes)

W publikacji Agarwal 2019 opublikowano wyniki poszerzonej analizy punktów końcowych ocenianych przez pacjenta. Badacze przeprowadzili analizę dla punktów końcowych: czas do pogorszenia bólu (ocena główna oraz dodatkowa analiza wrażliwości), czas do progresji największej intensywności bólu (z dodatkową analizą wrażliwości), czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta, czas do progresji średniego nasilenia bólu, czas do zwiększenia intensywności zmęczenia, czas do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta oraz czas do ogólnego pogorszenia jakości życia, aby ocenić czas do pogorszenia bólu, czas do progresji objawów zmęczenia oraz czas do ogólnego pogorszenia jakości życia chorych. Autorzy przyjęli tę samą datę odcięcia danych, którą przyjęto dla pierwszej analizy interim – 23 listopada 2018 r. Mediana okresu obserwacji dla punktów końcowych ocenianych przez pacjenta wyniosła od 19,4 do 22,1 miesięcy.

Pacjenci oceniali poszczególne punkty dotyczące bólu oraz zmęczenia samodzielnie za pomocą elektronicznych kwestionariuszy, odpowiednio BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*) oraz BFI (*Brief Fatigue Inventory*),

przez 7 kolejnych dni każdego cyklu leczenia (przez 6 dni przed rozpoczęciem oraz 1 dnia każdego nowego cyklu) w okresie trwania leczenia, a następnie w 4, 8 i 12 miesiącu okresu obserwacji. W trakcie wizyt w ośrodku mających na celu podanie leczenia, chorzy wypełniali kwestionariusze przed przeprowadzeniem jakichkolwiek innych badań, procedur czy konsultacji. Po 13 cyklu leczenia, pacjenci wypełniali kwestionariusze BPI-SF i BFI samodzielnie w domu, bez konieczności wizyty w klinice.

Ocenę jakości życia prowadzono co 4 miesiące przez okres do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia zgodnie z protokołem. Pacjenci wypełniali samodzielnie kwestionariusze FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) oraz EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5 Dimensions, 5-Levels Questionnaire*) wyjściowo, przed rozpoczęciem pierwszego 7-dniowego cyklu leczenia, podczas każdej wizyty w cyklach 2-7, oraz w każdym kolejnym cyklu do zakończenia leczenia, a później w 4, 8 i 12 miesiącu okresu obserwacji. Chorzy otrzymywali przypomnienie drogą elektroniczną przy każdym kolejnym cyklu. Zmiany w wyniku od wartości wyjściowej oceny z użyciem formularza FACT-P, przyjęte za zmiany istotne klinicznie, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zmiany wyników PROs, przyjmowane jako istotne klinicznie, z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-P w analizie badania TITAN (Agarwal 2019)

Skala/podskala	Zmiana wyniku od wartości wyjściowej przyjmowana za istotną klinicznie
Dobrostan fizyczny (ang. <i>physical wellbeing</i>)	3
Dobrostan społeczny/rodzinny (ang. <i>social/family wellbeing</i>)	3
Dobrostan emocjonalny (ang. <i>emotional wellbeing</i>)	3
Dobrostan funkcjonalny (ang. <i>functional wellbeing</i>)	3
Ogólna ocena funkcjonalna terapii raka (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>)	9
Dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego (ang. <i>prostate cancer subscale</i>)	3
Wskaźnik dla wyniku próby (ang. <i>trial outcome index</i>) [^]	9
Wynik całkowity dla kwestionariusza FACT-P (<i>FACT-P total scale</i>)	10
Wynik oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P (<i>FACT-P pain scale</i>)	2
Wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego (<i>FACT prostate symptom index-8, FAPSI-8</i>) ^{^^}	3

[^] TOI (*trial outcome index*) stanowi sumę punktów uzyskanych po ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz domeny FACT-P, specyficznej dla danego nowotworu;

^{^^} narzędzie FAPSI-8 zawiera pytania dotyczące oceny bólu (3 elementy), zmęczenia, utraty masy ciała, trudności w oddawaniu moczu (2 elementy) oraz obawy o pogorszenie stanu.

Do oszacowania zmiennych dla każdego z ocenianych punktów końcowych oraz do obliczenia HR z 95% CI użyto metody Kaplan-Meiera oraz modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Jeżeli obliczenie mediany czasu dla danego punktu nie było możliwe ze względu na brak 50% raportowanych zdarzeń, porównywano 25 percentyl czasu do zdarzenia. Z uwagi na to, że nasilenie się bólu lub zmęczenia u chorych mogło następować zarówno przed jak i po progresji choroby, ocenę jakości życia przeprowadzano wśród pacjentów będących po progresji. Dane pacjentów, u których nie odnotowano pogorszenia bólu lub objawów zmęczenia, były cenzorowane w dniu przeprowadzenia ostatniej ich oceny. Autorzy zaznaczyli, że przedstawiona w publikacji Agarwal 2019 analiza jakości życia stanowiła analizę eksploracyjną i nie zakładano osiągnięcia odpowiedniej mocy statystycznej. W niniejszym raporcie dokonano jednak oceny istotności wyników na podstawie podanych wartości HR i zakresów 95% CI.

PROs – zmiana wyników oceny w trakcie badania

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione wyniki oceny wyjściowej oraz zmian od wartości wyjściowej dla punktów końcowych, które były oceniane samodzielnie przez pacjentów. Wyniki średnich wartości wyjściowych opublikowano dla oceny progresji największej intensywności bólu z wykorzystaniem kwestionariusza BPI-SF, intensywności zmęczenia na podstawie kwestionariusza BPI oraz poszczególnych punktów ocenianych przy użyciu narzędzia FACT-P: wyniku funkcjonalnej oceny terapii nowotworów (*FACT-P total*), oceny według wersji ogólnej kwestionariusza (FACT-G), domen oceniających dobrostan fizyczny, społeczny/rodzinny, emocjonalny i funkcjonalny oraz domen specyficznych dla oceny specyficznych dla raka gruczołu krokowego. Analizę zmian od wartości wyjściowej przedstawiono w formie wykresów dla progresji intensywności i wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta, intensywności i wpływu progresji zmęczenia, a także ogólnej oceny jakości życia z wykorzystaniem narzędzia FACT-P oraz kwestionariusza EQ-5D-5L. Dodatkowo badacze

wykonali analizę *post-hoc* i przedstawili wyniki wyjściowe dla oceny bólu według jego nasilenia (odpowiednio: brak bólu, łagodny ból, ból o średnim nasileniu oraz silny ból).

Tabela 27. Średnie wyjściowe wyniki PROs; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Agarwal 2019[^])

Skala/podskala	APA+ADT		PBO+ADT	
	n/N, (%*)	Średnia (SD)	n/N, (%*)	Średnia (SD)
Kwestionariusz BPI-SF				
Progresja największej intensywności bólu (worst pain)	503/525 (95,8%)	1,93 (2,190)	513/527 (97,3%)	1,84 (2,127)
wyjściowe nasilenie bólu: brak bólu	198/525 (37,7%)	0,07 (0,134)	200/527 (38,0%)	0,06 (0,129)
wyjściowe nasilenie bólu: łagodny ból	195/525 (37,1%)	1,87 (0,873)	207/527 (39,3%)	1,76 (0,831)
wyjściowe nasilenie bólu: ból o średnim nasileniu	98/525 (18,7%)	5,05 (1,049)	95/527 (18,0%)	4,98 (1,029)
wyjściowe nasilenie bólu: silny ból	12/525 (2,3%)	8,39 (0,770)	11/527 (2,1%)	8,57 (0,490)
Kwestionariusz BFI				
Największa intensywność zmęczenia (worst fatigue)	503/525 (95,8%)	2,04 (2,176)	513/527 (97,3%)	2,08 (2,200)
Kwestionariusz FACT-P				
Wynik całkowity dla kwestionariusza FACT-P (FACT-P total scale)	396/525 (75,4%)	112,76 (20,158)	400/527 (75,9%)	111,49 (19,436)
ogólna ocena funkcjonalna terapii raka (FACT-G)	396/525 (75,4%)	79,50 (14,990)	400/527 (75,9%)	78,81 (14,054)
dobrostan fizyczny	396/525 (75,4%)	24,21 (3,776)	400/527 (75,9%)	23,89 (3,880)
dobrostan społeczny/rodzinny	396/525 (75,4%)	18,70 (6,547)	400/527 (75,9%)	18,95 (6,045)
dobrostan emocjonalny	396/525 (75,4%)	19,02 (3,742)	400/527 (75,9%)	18,67 (3,837)
dobrostan funkcjonalny	396/525 (75,4%)	17,57 (6,085)	400/527 (75,9%)	17,31 (5,833)
dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego (PCS)	396/525 (75,4%)	33,26 (6,817)	400/527 (75,9%)	32,68 (6,824)
wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego	396/525 (75,4%)	25,33 (5,046)	400/527 (75,9%)	24,74 (5,143)
wskaźnik dla wyniku próby (trial outcome index)	396/525 (75,4%)	75,04 (14,034)	400/527 (75,9%)	73,87 (14,137)
wynik oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P (FACT-P pain scale)	396/525 (75,4%)	12,33 (3,746)	396/527 (75,1%)	12,08 (3,714)

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ dane w suplemencie do publikacji

Wyniki uzyskano od większości pacjentów biorących udział w badaniu. Ocenę dotyczącą odczuwania bólu przeprowadziło najwięcej pacjentów – 95,8% w grupie chorych leczonych apalutamidem oraz 97,3% w grupie otrzymującej placebo. Analizę zmęczenia oraz pozostałych aspektów dotyczących oceny funkcjonalnej prowadziło 75,4% pacjentów w grupie APA+ADT oraz 75,9% chorych w grupie PBO+ADT.

Wyniki analizy *post-hoc* poparły wnioski wynikające z przeprowadzonych analiz. Większość pacjentów pozostających w badaniu nie odczuwała silnego bólu, a intensywność bólu nie zwiększała się istotnie. Według przedstawionych przez autorów wyników, większość pacjentów oceniających ból jako łagodny nie zmieniła swojej oceny po przeprowadzonym leczeniu lub ocena ta wskazywała na zmniejszenie bólu w obu grupach. W przypadku pacjentów z bólem średniego nasilenia lub silnym bólem, ocena wskazywała na zmniejszenie bólu po leczeniu apalutamidem w porównaniu do kontroli. W doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021* podano, że w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, zgodnie z oceną całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, jakość życia pacjentów utrzymywała się w grupie APA+ADT i nie różniła się od grupy kontrolnej.

➤ Punkty dotyczące oceny bólu

Autorzy raportowali zmiany od wartości wyjściowej dla oceny progresji największej intensywności bólu w ciągu 24 godzin od przeprowadzania przez chorego oceny oraz wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia. Wyniki średnich różnic dla zmian od wartości wyjściowych punktów oceniających ból pacjenta nie różniły się istotnie pomiędzy grupami, $p = 0,7685$ i $p = 0,6928$ odpowiednio dla progresji największej intensywności bólu i wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia chorego.

➤ Punkty dotyczące oceny zmęczenia – kwestionariusz BFI

Nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami we wpływie na progresję intensywności zmęczenia i jej wpływ na poszczególne obszary życia pacjentów. Średnie różnice obliczone dla zmian od wartości wyjściowych punktów oceniających zmęczenie pacjenta nie różniły się znamienie pomiędzy grupami, $p = 0,8225$ i $p = 0,9101$ odpowiednio dla zwiększenia intensywności zmęczenia i wpływu progresji zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta.

➤ Punkty dotyczące oceny jakości życia – kwestionariusz FACT-P i EQ-5D-5L

Raportowano zmiany od wartości wyjściowej punktów dotyczących oceny jakości życia (HRQoL) – z użyciem narzędzia FACT-P, w ocenie ogólnej oraz poszczególnych podskal tego kwestionariusza, a także formularza EQ-5D-5L HUI (*Health Utility Index*) oraz wizualnej skali analogowej EQ-5D-5L VAS (*Visual Analogue Scale*) (badacze nie przedstawili wyników oceny wyjściowej dla EQ-5D-5L HUI i EQ-5D-5L VAS).

Tabela 28. Średnia zmiana od wartości wyjściowej punktów dotyczących oceny jakości życia; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Agarwal 2019, Agarwal 2019 appendix)

Punkt końcowy	APA+ADT		PBO+ADT		MD (95% CI)*
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Kwestionariusz FACT-P					
Wynik całkowity dla kwestionariusza FACT-P (FACT-P total)	147	0,49 (15,03)	103	-1,28 (13,55)	1,77 (-1,80; 5,34) $p = 0,3313$
Ogólna ocena funkcjonalna terapii raka (FACT-G)	147	0,11 (11,76)	103	-0,89 (10,50)	1,00 (-1,78; 3,78) $p = 0,4807$
Dobrostan fizyczny	147	-0,06 (0,18)	103	-0,09 (0,15)	0,03 (-0,01; 0,07) $p = 0,1521$
Dobrostan społeczny/rodzinny	147	3,31 (17,34)	103	0,22 (15,83)	3,09 (-1,06; 7,24) $p = 0,1442$
Dobrostan emocjonalny	147	-0,85 (3,33)	103	-1,20 (3,04)	0,35 (-0,45; 1,15) $p = 0,3891$
Dobrostan funkcjonalny	147	0,50 (5,03)	103	-0,52 (4,62)	1,02 (-0,19; 2,23) $p = 0,0977$
Dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego (PCS)	147	0,55 (5,15)	103	1,34 (4,82)	-0,79 (-2,04; 0,46) $p = 0,2150$
Wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego	147	0,33 (3,09)	103	-0,02 (2,74)	0,35 (-0,38; 1,08) $p = 0,3458$
Narzędzie EQ-5D-5L					
EQ-5D-5L HUI	147	0,55 (5,03)	103	-0,28 (4,62)	0,83 (-0,38; 2,04) $p = 0,1778$
EQ-5D-5L VAS	147	-0,19 (2,85)	103	-0,33 (2,64)	0,14 (-0,55; 0,83) $p = 0,6897$

* obliczone na podstawie dostępnych danych

Wyniki średnich różnic dla zmian od wartości wyjściowych punktów oceniających jakość życia pacjentów nie różniły się znamienie pomiędzy grupami.

Wyniki oceny punktów typu „czas do zdarzenia”

Osobno przedstawiono wyniki dla oceny czasu do pogorszenia bólu (oceny głównej i dodatkowej analizy wrażliwości), czasu do progresji największej intensywności bólu (z dodatkową analizą wrażliwości), czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia chorego, czasu do progresji średniego nasilenia bólu, czasu do progresji intensywności zmęczenia, czasu do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta oraz czasu do ogólnego pogorszenia jakości życia. W przypadku nie osiągnięcia mediany czasu danego punktu z uwagi na brak 50% raportowanych zdarzeń, analizowano dodatkowo 25 percentyl czasu do zdarzenia.

➤ Czas do pogorszenia bólu

Mediana czasu do wystąpienia pogorszenia bólu wynosiła 22,1 miesiąca (IQR: 18,4; 25,6) w grupie przyjmującej apalutamid oraz 21,7 miesiąca (IQR: 18,4; 24,9) w grupie otrzymującej placebo. Różnice w odczuwanym przez pacjentów pogorszeniu bólu nie były istotne pomiędzy grupami. Mediana czasu do pogorszenia bólu w ocenie na podstawie formularza BPI-SF nie została osiągnięta w żadnej z grup, a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, HR = 0,828 (95% CI: 0,653; 1,049), p = 0,12. Badacze przedstawili dodatkowo wyniki częściowe w postaci oceny 25 percentyla czasu do pogorszenia bólu – w grupie leczonej apalutamidem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo pogorszenie następowało o ponad 5 miesięcy później, 20,53 miesiąca (95% CI: 16,10; NO) vs 14,78 miesiąca (95% CI: 11,07; 19,81).

➤ Czas do progresji największej intensywności bólu

Mediana czasu do progresji największej intensywności bólu w ciągu 24 godzin wynosiła 20,2 miesiąca (IQR: 16,6; 24,0) dla APA+ADT oraz 19,4 miesiąca (IQR: 14,8; 23,4) dla PBO+ADT. Mediana czasu do największej progresji intensywności bólu, określonej jako wzrost nasilenia bólu o co najmniej 30%, była większa w grupie pacjentów leczonych apalutamidem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej: 19,09 miesiąca (95% CI: 11,04; NO) vs 11,99 miesiąca (95% CI: 8,28; 18,46), różnice nie były istotne statystycznie, HR = 0,890 (95% CI: 0,747; 1,062) p = 0,20. W dodatkowej analizie wrażliwości, określanej przez wzrost nasilenia bólu o co najmniej 2 z użyciem narzędzia BPI-SF, również nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami.

➤ Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta

Mediana czasu obserwacji dla tego punktu końcowego wynosiła 20,3 miesiąca (IQR: 16,6; 24,6) dla APA+ADT oraz 19,7 miesiąca (IQR: 15,6; 24,0) dla PBO+ADT. Mediana czasu do progresji wpływu bólu na życie chorego w obu grupach nie została osiągnięta, a różnice były nieistotne statystycznie, HR = 0,895 (95% CI: 0,728; 1,100), p = 0,29. W tym przypadku badacze również podali wartość 25 percentyla czasu do zdarzenia: 9,17 miesiąca (95% CI: 5,55; 11,96) w grupie APA+ADT vs 6,24 miesiąca (95% CI: 4,63; 7,43) w grupie PBO+ADT.

➤ Czas do progresji średniej wartości nasilenia bólu

Mediana czasu obserwacji dla tego punktu wynosiła 20,3 miesiąca (IQR: 16,6; 24,0) w grupie APA+ADT oraz 19,6 (IQR: 15,1; 23,4) w grupie PBO+ADT. Mediana czasu do progresji średniej wartości nasilenia bólu wynosiła 22,11 (95% CI: 13,83; NO) miesiąca w grupie APA+ADT i 14,72 (95% CI: 10,25; 22,05) miesiąca w grupie PBO+ADT, różnice nie były statystycznie istotne, HR = 0,878 (95% CI: 0,735; 1,049), p = 0,15. Autorzy podali także wyniki częściowe w postaci wartości 25 percentyla czasu do zdarzenia: 2,79 (95% CI: 1,91; 3,71) miesiąca w grupie APA+ADT i 2,66 (95% CI: 1,87; 2,79) miesiąca w grupie PBO+ADT.

➤ Czas do progresji intensywności zmęczenia

Ocenę czasu do progresji intensywności zmęczenia związanego z chorobą nowotworową prowadzono z wykorzystaniem pytania 3 narzędzia BFI, dotyczącego progresji najsilniejszego zmęczenia, które pacjent odczuwał w ciągu 24 godzin przed przeprowadzeniem oceny. Mediana czasu do progresji największej intensywności zmęczenia (*worst fatigue*) nie została osiągnięta, dlatego badacze przedstawili także wyniki częściowe w postaci analizy 25 percentyla czasu do zdarzenia, który wyniósł 9,23 (95% CI: 6,47; 12,91) miesiąca w grupie apalutamidu oraz 11,04 (95% CI: 8,28; 14,75) miesiąca w grupie placebo, różnice były nieistotne statystycznie, HR = 1,09 (95% CI: 0,88; 1,35), p = 0,44.

➤ Czas do wpływu zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta

Mediana czasu do wpływu zmęczenia na życie pacjenta nie została osiągnięta w obu grupach. Badacze przedstawili dodatkowo wartość 25 percentyla czasu do zdarzenia: 10,15 (95% CI: 6,64; 14,42) miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących apalutamid i 10,51 (95% CI: 7,39; 14,69) miesiąca w grupie przyjmujących placebo. Różnice te były nieistotne statystycznie, HR = 1,01 (95% CI: 0,81; 1,26), p = 0,93.

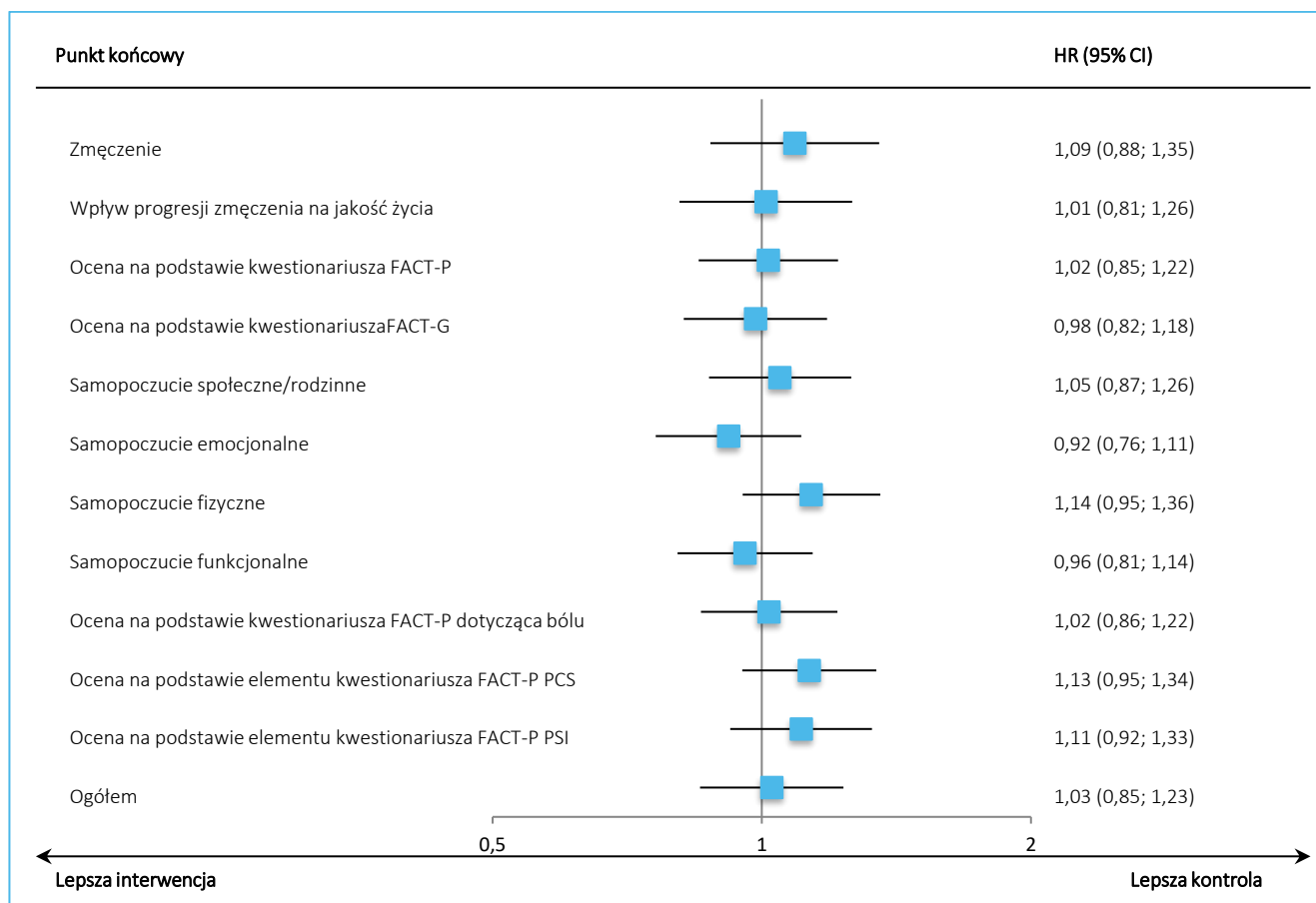
➤ Czas do ogólnego pogorszenia jakości życia (HRQoL)

Czas do ogólnego pogorszenia HRQoL oceniano na podstawie formularzy FACT-P i EQ-5D-5L. Badacze prowadzili ocenę od pierwszego do siódmego cyklu leczenia oraz w każdym następnym cyklu aż do zakończenia leczenia, a następnie w 4, 8 i 12 miesiącu okresu obserwacji.

Zgodność (*compliance*) z zaplanowanym schematem oceny dla punktów końcowych, ocenianych przez pacjentów przy użyciu kwestionariuszy BPI-SF, BFI, FACT-P przez 7 dni każdego cyklu leczenia, obliczano jako różnicę oczekiwanej liczby ocen na wizytę i liczby ocen rzeczywiście wykonanych na tą wizytę. W odniesieniu do narzędzia BPI-SF, jeśli pacjent uzupełnił ≥ 1 kwestionariusz, było to uznawane jako ocena od pacjenta dla całego cyklu. Oczekiwana liczba ocen na wizytę została określona na podstawie statusu ukończenia badania przez każdego z pacjentów.

W trakcie 13 cykli leczenia ogólna zgodność (*cumulative compliance*) z zaplanowanym schematem oceny z użyciem kwestionariuszy BPI-SF i BFI wynosiła > 95%, a przy użyciu narzędzi FACT-P i EQ-5D-5L było to 75-85%. Według informacji zawartych w publikacji, zgodność ta była podobna pomiędzy grupami (autorzy nie przedstawili wyników). Do 13 cyklu leczenia odsetek ocen, których nie oczekiwano z powodu progresji choroby, był mniejszy w grupie pacjentów leczonych apalutamidem (47/525; 9,0%) niż w grupie placebo (109/527; 20,7%). Z powodu zgonu pacjenta nie otrzymano 3 odpowiedzi w grupie APA+ADT oraz 7 w grupie PBO+ADT. Odsetek ocen nieoczekiwanych z innych powodów (np. zdarzeń niepożądanych, decyzji badacza, naruszenia protokołu badania, wycofania zgody na udział w badaniu) był wyższy w grupie APA+ADT (42/525; 8,0%) niż w grupie PBO+ADT (25/527; 4,7%). Po 13 cyklu leczenia odsetek zgodności oczekiwanej odpowiedzi przy użyciu kwestionariuszy BPI-SF i BFI pozostawał wysoki (około 90%). Według badaczy, wysoka zgodność oczekiwanej odpowiedzi była związana z koniecznymi wizytami pacjentów w klinice (wyniki nie zostały opublikowane). Odsetek zgodności dotyczących późniejszych cykli leczenia, które nie wymagały wizyt chorych w klinice, był już niższy i wynosił 75%-85% przy użyciu kwestionariuszy BPI-SF i BFI (wyników nie przedstawiono), a w przypadku narzędzi FACT-P i EQ-5D-5L po cyklu 13 wynosiła około 80%.

W obu grupach wyniki we wszystkich ocenianych punktach były do siebie zbliżone, a podane przedziały 95% CI wskazują, że różnice nie były istotne statystycznie.



Rysunek 3. Ocena jakości życia na podstawie poszczególnych punktów końcowych ocenianych przez pacjenta; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN

Autorzy przedstawili dodatkowo ocenę ogólnego pogorszenia jakości życia pacjentów na podstawie kwestionariusza FACT-P. Mediana otrzymanych wyników oceny ogólnej jakości życia na podstawie formularza FACT-P wynosiła 8,87 (95% CI: 4,70; 11,10) miesiąca w grupie APA+ADT oraz 9,23 (95% CI: 7,39; 12,91) miesiąca w grupie PBO+ADT, wyniki były nieistotne statystycznie, HR = 1,02 (95% CI: 0,85; 1,22), p = 0,85.

Wyniki oceny za pomocą narzędzia EQ-5D-5L HUI spadały wraz z upływem czasu, natomiast wyniki uzyskane przy użyciu wizualnej skali analogowej EQ-5D-5L VAS utrzymywały się w czasie bez zmian (autorzy nie podali wyników). Badacze zaznaczyli, że wyniki oceny jakości życia mogły zostać zaburzone ze względu na otrzymywaną przez pacjentów w obu grupach już przed włączeniem do badania terapię antyandrogenową.

➤ *Analiza post-hoc* z użyciem modelu ryzyk konkurujących dla poszczególnych punktów końcowych

Wykonano dodatkową analizę *post-hoc* dla czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, czasu do pogorszenia bólu, czasu do przewlekłego stosowania opioidów oraz czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych,

z użyciem modelu ryzyk konkurujących zgonu Fine'a i Gray'a (*accounting for the competing risk of death*). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Analiza *post-hoc* z użyciem modelu ryzyk konkurujących zgonu Fine'a i Gray'a; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019)

Punkt końcowy	HR (95% CI), p
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej	0,408 (0,286; 0,581), p < 0,0001
Czas do pogorszenia bólu	0,843 (0,667; 1,066), p = 0,1540
Czas do przewlekłego stosowania opioidów	0,789 (0,549; 1,134), p = 0,2004
Czas do wystąpienia zdarzeń kostnych	0,818 (0,570; 1,174), p = 0,2759

Wyniki analizy *post-hoc* były podobne do wyników analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo poprzez wymienione w tabeli punkty końcowe. Istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami osiągnięto dla czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, HR = 0,408 (95% CI: 0,286; 0,581), p < 0,0001.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W publikacji *Chi 2019* przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem oraz oddzielnie dla pojedynczych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania i zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia prowadzących do trwałego lub czasowego przerwania leczenia lub do redukcji dawki. Podano również częstość poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu pacjenta.

Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)

Tabela 30. Częstość zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu TITAN; APA+ADT vs PBO+ADT (Chi 2019)

Kategoria	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	507/524 (96,8%)	509/527 (96,6%)	1,00 (0,98; 1,02) p = 0,8770	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8770
AEs stopnia 3 lub 4	221/524 (42,2%)	215/527 (40,8%)	1,03 (0,90; 1,19) p = 0,6502	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6501
Ciężkie (serious) AEs	104/524 (19,8%)	107/527 (20,3%)	0,98 (0,77; 1,24) p = 0,8535	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8535
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	42/524 (8,0%)	28/527 (5,3%)	1,51 (0,95; 2,40) p = 0,0815	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0787
AEs prowadzące do zgonu	10/524 (1,9%)	16/527 (3,0%)	0,63 (0,29; 1,37) p = 0,2438	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2387

* obliczone na podstawie dostępnych danych

Ogółem, częstość zdarzeń niepożądanych w obu grupach była wysoka (ponad 96%), a AEs wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów. U nieco ponad 40% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4, a u około 1/5 chorych stwierdzono wystąpienie ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (19,8% vs 20,3%). U 8,0% pacjentów z grupy APA+ADT i u 5,3% pacjentów z grupy kontrolnej zdarzenia niepożądane doprowadziły do zakończenia leczenia, a u odpowiednio 1,9% i 3,0% pacjentów do zgonu. W doniesieniu konferencyjnym *Ozguroglu 2020* podano, że profil bezpieczeństwa apalutamidu pozostawał zgodny z uprzednio raportowanymi wynikami niezależnie od kategorii ryzyka pacjentów. W doniesieniu konferencyjnym *Chi 2021* podano, że w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa były zgodne z wcześniej raportowanymi danymi.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

W publikacji *Chi 2019* przedstawiono dane dotyczące częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zdarzeń występujących u co najmniej 10% pacjentów w jednej z grup lub zdarzeń stopnia ≥ 3 występujących u co najmniej 10 pacjentów w jednej z grup. Dane te przedstawiono dla oddzielnie dla zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia i dla zdarzeń co najmniej 3 stopnia.

Tabela 31. Zdarzenia niepożądane ogółem; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019)

Zdarzenie niepożądane	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Uderzenia gorąca	119/524 (22,7%)	86/527 (16,3%)	1,39 (1,08; 1,79) p = 0,0095	0,06 (0,02; 0,11) NNH = 16 (9; 62) p = 0,0087
Zmęczenie	103/524 (19,7%)	88/527 (16,7%)	1,18 (0,91; 1,52) p = 0,2145	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2134
Nadciśnienie tętnicze	93/524 (17,7%)	82/527 (15,6%)	1,14 (0,87; 1,50) p = 0,3416	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3409
Ból pleców	91/524 (17,4%)	102/527 (19,4%)	0,90 (0,69; 1,16) p = 0,4056	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4049
Ból stawów	91/524 (17,4%)	78/527 (14,8%)	1,17 (0,89; 1,55) p = 0,2584	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2574
Ból kończyny górnej lub dolnej	64/524 (12,2%)	67/527 (12,7%)	0,96 (0,70; 1,32) p = 0,8063	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8063
Świąd	56/524 (10,7%)	24/527 (4,6%)	2,35 (1,48; 3,73) p = 0,0003	0,06 (0,03; 0,09) NNH = 17 (11; 34) p = 0,0002
Przyrost masy ciała	54/524 (10,3%)	89/527 (16,9%)	0,61 (0,45; 0,84) p = 0,0022	-0,07 (-0,11; -0,02) NNT = 16 (10; 41) p = 0,0018
Niedokrwistość	48/524 (9,2%)	71/527 (13,5%)	0,68 (0,48; 0,96) p = 0,0287	-0,04 (-0,08; 0,00) NNT = 24 (13; 204) p = 0,0270
Zaparcia	47/524 (9,0%)	57/527 (10,8%)	0,83 (0,57; 1,20) p = 0,3171	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3158
Astenia	37/524 (7,1%)	44/527 (8,3%)	0,85 (0,56; 1,29) p = 0,4344	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4335
Ból kości	34/524 (6,5%)	53/527 (10,1%)	0,65 (0,43; 0,98) p = 0,0377	-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 29 (15; 408) p = 0,0353
Wysypka uogólniona	34/524 (6,5%)	5/527 (0,9%)	6,84 (2,70; 17,35) p < 0,0001	0,06 (0,03; 0,08) NNH = 19 (13; 31) p < 0,0001
Podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	16/524 (3,1%)	28/527 (5,3%)	0,57 (0,31; 1,05) p = 0,0714	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0668
Zastój moczu	13/524 (2,5%)	19/527 (3,6%)	0,69 (0,34; 1,38) p = 0,2919	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2883
Choroba niedokrwienna serca	23*/524 (4,4%)	8*/527 (1,5%)	2,89 (1,31; 6,41) p = 0,0089	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 35 (21; 121) p = 0,0058

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były uderzenia gorąca (APA+ADT vs PBO+ADT, 22,7% vs 16,3%), zmęczenie (19,7% vs 16,7%) i ból pleców (17,4% vs 19,4%). Zaobserwowano istotnie częstsze występowanie uderzeń gorąca (RR = 1,39 [95% CI: 1,08; 1,79], p = 0,0095), świądu (RR = 2,35 [95% CI: 1,48; 3,73], p = 0,0003) i wysypki uogólnionej (RR = 6,84 [95% CI: 2,70; 17,35], p < 0,0001) w grupie APA+ADT, z kolei przyrost masy ciała (RR = 0,61 [95% CI: 0,45; 0,84], p = 0,0022), niedokrwistość (RR = 0,68 [95% CI: 0,48; 0,96], p = 0,0287) i ból kości (RR = 0,65 [95% CI: 0,43; 0,98], p = 0,0377) występowały znamienne częściej w grupie PBO+ADT. Ponadto, badacze podali, że choroba niedokrwienna serca została odnotowana u 4,4% pacjentów z grupy APA+ADT i u 1,5% chorych z grupy PBO+ADT – różnice te także były znamienne, RR = 2,89 (95% CI: 1,31; 6,41), p = 0,0089. Pozostałe AEs występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach.

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występowały z częstością nie przekraczającą 10%. Najczęściej AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia raportowano nadciśnienie tętnicze (APA+ADT vs PBO+ADT, 8,4% vs 9,1%) oraz ból pleców (2,3% vs 2,7%). Większość zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia występowała z podobną częstością w obu grupach. Istotne różnice zaobserwowano w przypadku wysypki uogólnionej, której ryzyko wystąpienia było istotnie, około 7 razy większe w grupie APA+ADT (RR = 7,04 [95% CI: 1,61; 30,82], p = 0,0096) oraz zwiększonej aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, której ryzyko wystąpienia było z kolei istotnie mniejsze (o 85%) w grupie APA+ADT (RR = 0,15 [95% CI: 0,04; 0,68], p = 0,0137), w porównaniu do kontroli.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Ogółem najczęstszym zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania była wysypka (APA+ADT vs PBO+ADT, 27,1% vs 8,5%). Wysypkę odnotowano ponad trzykrotnie częściej w grupie APA+ADT,

w porównaniu do kontroli, a różnica między grupami była istotna statystycznie, RR = 3,17 (95% CI: 2,32; 4,34), $p < 0,0001$. Również niedoczynność tarczycy raportowano istotnie częściej u chorych w grupie APA+ADT w porównaniu do kontroli, RR = 5,70 (95% CI: 2,41; 13,46), $p < 0,0001$.

Ogółem zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania o stopniu nasilenia 3 lub wyższym występowały dość rzadko, a najczęstszym była wysypka (APA+ADT vs PBO+ADT, 6,3% vs 0,6%). Spośród tych zdarzeń większość występowała z podobną częstością w obu grupach, jedynie wysypka pojawiała się w grupie APA+ADT ok. 11 razy częściej niż w grupie kontrolnej, a różnica ta była statystycznie znamienna, RR = 11,06 (95% CI: 3,41; 35,85), $p < 0,0001$.

Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) prowadzące do trwałego przerwania terapii

Ogółem zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) doprowadziły do trwałego przerwania terapii u 8,0% pacjentów z grupy APA+ADT i 5,3% pacjentów z grupy PBO+ADT. Dla większości zdarzeń odnotowywano jedynie pojedyncze przypadki prowadzące do trwałego przerwania leczenia. Najczęściej przerywano leczenie z powodu wysypki (APA+ADT vs PBO+ADT, 2,3% vs 0,2%) oraz z powodu wystąpienia kolejnego nowotworu (1,3% vs 0,9%). W przypadku wysypki różnica między grupami była znamienna statystycznie – zdarzenie to występowało ok. 12 razy częściej w grupie APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT: RR = 12,07 (95% CI: 1,57; 92,48), $p = 0,0165$. Lecząc 48 chorych APA+ADT zamiast PBO+ADT należy oczekiwać jednego więcej przypadku trwałego przerwania terapii w wyniku TEAEs, NNH = 48 (95% CI: 30; 131). Dla pozostałych TEAEs skutkujących trwałym przerwaniem terapii nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Częstość TEAEs stopnia ≥ 3 prowadzących do trwałego przerwania leczenia wynosiła 5,0% w grupie APA+ADT i 4,2% w grupie PBO+ADT. Wszystkie spośród tych zdarzeń występowały w obu grupach z podobną częstością. Najczęściej do trwałego przerwania leczenia prowadziły wysypka: APA+ADT vs PBO+ADT, 1,3% vs 0,2%, RR = 7,04 (95% CI: 0,87; 57,02), $p = 0,0675$, oraz wystąpienie kolejnej zmiany nowotworowej: 1,0% vs 0,6%, RR = 1,68 (95% CI: 0,40; 6,98), $p = 0,4778$.

Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) prowadzące do redukcji dawki leku

TEAEs ogółem, bez względu na stopień nasilenia prowadziły do redukcji dawki leku ponad 3 razy częściej w grupie APA+ADT niż w grupie PBO+ADT (7,1% vs 2,1%), i był to wynik istotny statystycznie, RR = 3,38 (95% CI: 1,74; 6,56), NNH = 21 (95% CI: 14; 41), $p = 0,0003$. Najczęściej do redukcji dawki prowadziła wysypka (5,3% vs 0,8%). Ryzyko jej wystąpienia było znamienne, około 7 razy większe wśród pacjentów leczonych APA+ADT w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 7,04 (95% CI: 2,49; 19,93), NNH = 22 (95% CI: 16; 40), $p = 0,0002$. Pozostałe zdarzenia niepożądane prowadziły do zmniejszenia dawki leku z podobną częstością w obu grupach.

Zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) prowadzące do czasowego przerwania terapii

Ryzyko czasowego przerwania terapii na skutek TEAEs dowolnego stopnia było znamienne (o 66%) większe w grupie APA+ADT niż w grupie PBO+ADT, RR = 1,66 (95% CI: 1,24; 2,22), NNH = 13 (95% CI: 9; 29), $p = 0,0006$. Najczęściej prowadziły do tego wysypka (APA+ADT vs PBO+ADT, 8,4% vs 0,9%), podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej (1,3% vs 2,3%), ból (1,7% vs 2,3%) oraz zakażenia (1,1% vs 1,3%). Tylko dla oceny wysypki różnice między grupami były istotne statystycznie: RR = 8,85 (95% CI: 3,54; 22,14), NNH = 14 (95% CI: 11; 21), $p < 0,0001$.

Ogółem TEAEs ≥ 3 stopnia były powodem czasowego przerwania terapii znamienne częściej w grupie APA+ADT niż w grupie PBO+ADT: 13,0% vs 8,2%, RR = 1,59 (95% CI: 1,11; 2,28), NNH = 21 (95% CI: 12; 91), $p = 0,0120$. Najczęściej prowadziły do tego wysypka (APA+ADT vs PBO+ADT, 3,8% vs 0,4%), nadciśnienie (1,1% vs 1,1%), oraz podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej (0,8% vs 1,3%). W przypadku większości TEAEs ≥ 3 stopnia terapię przerywano czasowo u podobnego odsetka pacjentów między grupami. Tylko w przypadku wysypki ryzyko jej wystąpienia było istotnie, około 10 razy większe podczas terapii APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT, RR = 10,06 (95% CI: 2,36; 42,81), NNH = 30 (95% CI: 20; 59), $p = 0,0018$.

Zgony

Ogółem w grupie APA+ADT podczas badania zmarło 18 (3,4%) pacjentów, a w grupie PBO+ADT 23 (4,4%) chorych, z czego odpowiednio 10 (1,9%) i 16 (3,0%) zgonów było spowodowane wystąpieniem zdarzenia niepożądanego. Zdarzeniem niepożądanym najczęściej prowadzącym do zgonu była niewydolność oddechowa (APA+ADT vs PBO+ADT, 0,2% vs 0,4% – łącznie 3 pacjentów). Częstość zgonów z poszczególnych przyczyn była statystycznie podobna między wyróżnionymi grupami leczenia. Dodatkowo badacze podali, że zdarzenia niedokrwienne doprowadziły do zgonu u 2 pacjentów w każdej z analizowanych grup.

Tabela 32. Zgony, raportowane przez badacza; APA+ADT vs PBO+ADT; badanie TITAN (Chi 2019)

Przyczyna zgonu	APA+ADT, n/N (%)	PBO+ADT, n/N (%)	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
Wszystkie zgony	18/524 (3,4%)	23/527 (4,4%)	0,79 (0,43; 1,44) p = 0,4378	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4363
Zgony z powodu raka prostaty	8/524 (1,5%)	7/527 (1,3%)	1,15 (0,42; 3,15) p = 0,7864	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7863
Zgony z powodu AEs, w tym:	10/524 (1,9%)	16/527 (3,0%)	0,63 (0,29; 1,37) p = 0,2438	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2387
▪ Niewydolność oddechowa	1/524 (0,2%)	2/527 (0,4%)	0,50 (0,05; 5,53) p = 0,5741	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,5661
▪ Ostre uszkodzenie nerek	2/524 (0,4%)	0/527 (0,0%)	5,03 (0,24; 104,49) p = 0,2968	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2459
▪ Ostry zawał mięśnia sercowego	1/524 (0,2%)	1/527 (0,2%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
▪ Nagły zgon	0/524 (0,0%)	2/527 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,3002	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2468
▪ Ostry zespół wieńcowy	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Niewydolność serca	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Zatrzymanie oddechu i krążenia	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
▪ Wstrząs kardiogeny	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
▪ Zdarzenie naczyniowo-mózgowe	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
▪ Zgon	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Hipotermia	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Krwotok wewnątrzczaszkowy	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Perforacja dużego wrzodu jelitowego	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
▪ Zawał mięśnia sercowego	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
▪ Zatorowość płucna	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Posocznica	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Krwotok podtwardówkowy	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Nagły zgon sercowy	1/524 (0,2%)	0/527 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,89) p = 0,4986	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4775
▪ Samobójstwo	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Urosepsa	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788
▪ Pęknięcie naczynia	0/524 (0,0%)	1/527 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5030	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4788

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo wyniki z 15 opracowań wtórnych dot. skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apalutamidu. Wśród odnalezionych opracowań, w 7 podsumowano wyniki przeglądu jedynie w sposób opisowy, nie przeprowadzając metaanaliz: *Batra 2020*, *Boukovała 2020*, *Hall 2020*, *Hoy 2020*, *Marandino 2020*, *May 2019*, *Pyrgidis 2020*.

Wśród tych przeglądów, opracowania *Boukovała 2020*, *Hoy 2020* oraz *May 2019* miały na celu bezpośrednio ocenę apalutamidu, natomiast w pozostałych przeprowadzono szerszą ocenę, w której apalutamid rozpatrywano jako jedną z opisywanych terapii. Opracowania najczęściej oceniały ogólną skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia, choć w trzech podano bardziej specyficzne cele: w przeglądach *Marandino 2020* oraz *Batra 2020* starano się ocenić wpływ terapii hormonalnej nowej generacji na funkcje poznawcze pacjentów z rakiem prostaty (dodatkowo w opracowaniu *Batra 2020* oceniono również wpływ leczenia na objawy depresji), natomiast w *Pyrgidis 2020* zwrócono szczególną uwagę na ryzyko wystąpienia endokrynologicznych/metabolicznych zdarzeń niepożądanych, podczas leczenia terapiami ukierunkowanymi na elementy szlaku sygnałowego receptora androgenowego. W odnalezionych przeglądach wtórnych przedstawiono wyniki badania *TITAN*, które były zgodne z wartościami opublikowanymi w dostępnych publikacjach – nie przedstawiono nowych, nieopublikowanych danych. Wskazywano na istotne zmniejszenie ryzyka progresji radiologicznej lub zgonu (rPFS) lub samego zgonu (OS) wśród chorych leczonych apalutamidem skojarzonym z terapią supresji androgenowej, w porównaniu do samej terapii supresji androgenowej.

Pozostałe 8 opracowań (*Buonerba 2020*, *Chen 2020*, *Ferro 2021*, *Marchioni 2020*, *Myint 2020*, *Sathianathen 2020*, *Wang 2020*, *Wang 2021*) prezentowało wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą. Celem przeglądu *Buonerba 2020* była ocena czynników predykcyjnych skuteczności terapii ukierunkowanych na szlak sygnałowy receptora androgenowego (ARAT) i w ramach tej oceny nie porównywano poszczególnych terapii ARAT. Autorzy odnotowali, że wcześniejsze leczenie docetakselem może być związane z wynikiem oceny przeżycia całkowitego (OS), natomiast takie czynniki jak zaklasyfikowanie do grupy „*high-volume*” lub obecność przerzutów trzewnych wpływały na wynik oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Z kolei opracowanie *Myint 2020* miało na celu specyficzną ocenę – ryzyko wystąpienia upadków oraz złamań podczas terapii lekami z grupy inhibitorów receptora androgenowego. Metaanaliza badań oceniających ten punkt końcowy wskazywała na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń upadków oraz złamań dla ogólnie całej tej grupy leków, przy czym w wynikach badania *TITAN* uwzględnionych w tej ocenie nie obserwowano istotnych różnic wobec grupy ADT w zakresie ryzyka wystąpienia tych dwóch AEs. W obu tych badaniach próba *TITAN* była jedynym zidentyfikowanym badaniem oceniającym apalutamid skojarzony z terapią ADT w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na hormonoterapię.

Pozostałe przeglądy (*Chen 2020*, *Ferro 2021*, *Marchioni 2020*, *Sathianathen 2020* oraz *Wang 2020*, *Wang 2021*) miały na celu porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na leczenie hormonalne (kastrację). W każdym z tych przeglądów uwzględniono badanie *TITAN* jako próbę oceniającą apalutamid skojarzony z ADT w porównaniu do samej terapii ADT i badanie to było jedyną zidentyfikowaną próbą z randomizacją, gdzie oceniano to porównanie w analizowanej populacji chorych.

Szczegółowy opis badań w AKL wnioskodawcy rozdział 3.

Ponadto, w bazie *clinicaltrialsregister.eu* wnioskodawca odnalazł 2 badania oceniające apalutamid w skojarzeniu z ADT u chorych z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego, ale bez opublikowanych wyników.

- NCT04409288 - prospektywne, badanie z randomizacją, aktywną kontrolą oraz *cross-over*, bez zaślepienia
- NCT04601441 - wielośrodkowe, jednoramienne otwarte badanie interwencyjne fazy IV

Szczegółowa charakterystyka badań w AKL wnioskodawcy rozdział 8.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zmęczenie (26%), wysypka (26% każdego stopnia i 6% stopnia 3 lub 4), nadciśnienie (22%), uderzenia gorąca (18%), ból stawów (17%), biegunka (16%), upadki (13%) i zmniejszenie masy ciała (13%). Inne ważne działania niepożądane obejmują złamania (11%) i niedoczynność tarczycy (8%).

Poniższe działania niepożądane zgłaszano (bardzo często $\geq 1/10$) i często $\geq 1/100$ do $< 1/10$) w badaniach klinicznych pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy i z rakiem wątrobowokomórkowym oraz zgłoszone podczas stosowania lenwatinibu po wprowadzeniu do obrotu.

Tabela 33. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych apalutamidem

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznaną
Zaburzenia endokrynologiczne	-	Niedoczynność tarczycy ¹	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Hipercholesterolemia, Hipertrójglicydemia	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	Zaburzenia smaku, Niedokrwienne zaburzenia naczyniowe mózgu ²	Drgawki ³	-
Zaburzenia serca	-	Choroba niedokrwienna serca ⁴	-	Wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, Nadciśnienie	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Świąd, Łysienie	-	Toksyczna nekroliza naskórka ⁵
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamania ⁶ , Ból stawów	Skurcze mięśni	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	-	-	-
Badania dodatkowe	Zmniejszenie masy ciała	-	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-	-	-

1 Obejmuje niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny we krwi, zmniejszone stężenie tyroksyny, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny, zmniejszone stężenie trójiodotyroniny;

2 Obejmuje przemijający atak niedokrwienności, incydent naczyniowo-mózgowy, zaburzenie naczyń mózgowych, udar niedokrwienności, miażdżycę tętnic szyjnych, zwężenie tętnicy szyjnej, niedowład połowicy, zawał lakunarny, udar lakunarny, zakrzepowy zawał mózgu, encefalopatię naczyniową, zawał mózdzku, zawał mózgu i niedokrwienie mózgu;

3 Obejmuje gryzienie języka;

4 Obejmuje dusznicę bolesną, niestabilną dusznicę bolesną, zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, niedrożność tętnicy wieńcowej, zwężenie tętnicy wieńcowej, ostry zespół wieńcowy, miażdżycę tętnic wieńcowych, nieprawidłowy test wysiłkowy serca, zwiększenie stężenia troponiny, niedokrwienie mięśnia sercowego;

5 Działanie niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu;

6 Obejmuje złamanie żebra, złamanie kręgu lędźwiowego, złamanie kompresyjne kręgosłupa, złamanie kręgosłupa, złamanie kości stopy, złamanie biodra, złamanie kości ramiennej, złamanie kręgu piersiowego, złamanie górnej kończyny, złamanie kości krzyżowej, złamanie kości dłoni, złamanie kości łonowej, złamanie panewki, złamanie kostki, złamanie kompresyjne, pęknięcie chrząstki żebrowej, złamanie kości twarzy, złamanie kończyny dolnej, złamanie osteoporotyczne, złamanie nadgarstka, złamanie awulsyjne, złamanie kości strzałkowej, złamanie kości ogonowej, złamanie miednicy, złamanie kości promieniowej, złamanie mostka, złamanie przeciężeniowe, złamanie urazowe, złamanie kręgu szyjnego, złamanie szyjki kości udowej, złamanie piszczeli.

ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* [ADRReports] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania Erleada w analizowanej populacji chorych. Dane zbierano do 8.05.2021r.

Tabela 34. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Erleada

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	33
Choroby serca	65
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	1
Choroby ucha i błędnika	14
Choroby endokrynologiczne	21
Choroby oka	13
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	102
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	293
Choroby wątroby i dróg żółciowych	13
Choroby układu odpornościowego	4
Infekcje i choroby pasożytnicze	66
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	88
Odchylenia w parametrach badań	169
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	64
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	38
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	136
Choroby układu nerwowego	122
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Kwestie związane z produktem	11
Choroby psychiatryczne	38
Choroby nerek i dróg moczowych	30
Choroby układu rozrodczego i piersi	5
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	70
Choroby skóry i tkanki podskórnej	512
Zaburzenia społeczne	5
Procedury chirurgiczne i medyczne	35
Choroby naczyniowe	53
ŁĄCZNIE	1240

Źródło: <http://www.adrreports.eu/> [data dostępu 14.05.2021]

VigiAccess

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania preparatu Erleada. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Tabela 35. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Erleada

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	29
Choroby serca	93
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	2
Choroby ucha i błędnika	25
Choroby endokrynologiczne	24
Choroby oka	27
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	27
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	321
Choroby wątroby i dróg żółciowych	886
Choroby układu odpornościowego	15
Infekcje i choroby pasożytnicze	115
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	247

Odchylenia w parametrach badań	332
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	99
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	167
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	79
Choroby układu nerwowego	292
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	29
Kwestie związane z produktem	112
Choroby psychiatryczne	47
Choroby nerek i dróg moczowych	22
Choroby układu rozrodczego i piersi	80
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	590
Choroby skóry i tkanki podskórnej	10
Zaburzenia społeczne	200
Procedury chirurgiczne i medyczne	184
Choroby naczyniowe	29

Źródło <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 14.05.2021]

Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie URPL nie zidentyfikowano nowych doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu Erleada.

FDA

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) podano informację, że lek Erleada może wywołać ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane, włączając nadciśnienie, wysypka, upadki, złamania kości oraz drgawki (*seizures*) (FDA 2018).

Źródło: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trial-snapshot-erleada> [data dostępu 14.05.2021]

Dodatkowo zaznaczono, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania produktu leczniczego Erleada są: zmęczenie, ból stawów, wysypka, zmniejszenie apetytu, upadki, utrata masy ciała, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, nudności i złamania. Zaznaczono też, że u chorych otrzymujących produkt Erleada wystąpiły niedokrwienne zdarzenia sercowo-naczyniowe (zalecono monitorowanie przedmiotowych i podmiotowych objawów tego schorzenia), złamania (zalecono ocenę pacjentów pod kątem ryzyka złamań oraz wdrożenie terapii lekami ukierunkowanymi na kości), upadki u osób starszych (zalecono ocenę tych chorych pod kątem ryzyka występowania upadków) i napady drgawkowe (*seizures*; w przypadku ich wystąpienia zalecono trwałe odstawienie leku). Zwrócono też uwagę, że produkt Erleada może prowadzić do uszkodzenia płodu, więc mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję.

Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210951s001lbl.pdf [data dostępu 14.05.2021]

Odnaleziono także komunikat bezpieczeństwa o ciężkim ryzyku/nowych informacjach na temat bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) z okresu raportowania kwiecień-czerwiec 2020 r., w którym wskazano na odnotowanie toksycznej martwicy naskórka podczas leczenia apalutamidem.

Źródło: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [data dostępu 14.05.2021]

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31 marca 2021 r.) wśród chorych leczonych apalutamidem odnotowano łącznie 2416 przypadków zdarzeń niepożądanych – 1117 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 316 zgonów. Spośród nich najczęstsze były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 906), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 469) oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (*investigations*) (n = 327).

Źródło: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/8eef7d83-7945-4091-b349e5c41ed49f99/state/analysis> [data dostępu 14.05.2021]

EMA

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Erleada (mogącymi dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów) są: zmęczenie, wysypka skórna, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, ból stawów, biegunka, upadki, złamania (kości) oraz utrata masy ciała. Na stronie EMA podano także, że Erleada nie może być stosowana u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę.

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada> [data dostępu 14.05.2021]

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania apalutamidu (APA) – Erleada w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię (mCSPC), w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, u pacjentów [REDACTED].

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo (PBO) – *TITAN*, opisane w publikacjach *Chi 2019* (publikacja główna, opisująca wyniki uzyskane podczas pierwszej analizy *interim* przeżycia całkowitego; oraz *Agarwal 2019* (publikacja opisująca wyniki dla punktów końcowych ocenianych przez pacjenta). Wykorzystano również informacje z doniesień konferencyjnych *Agarwal 2020* (analiza przeżycia bez progresji podczas następczej terapii w zależności od jej rodzaju), *Ozguroglu 2020* (analiza wyników w podgrupach pacjentów z chorobą wysokiego i niskiego ryzyka) i *Chi 2021* (wyniki po okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, końcowa analiza OS).

W badaniu *TITAN* uzyskano następujące wyniki:

- przeżycie całkowite (OS): w analizie *interim* (mediana okresu obserwacji 22,7 miesiąca) w grupie APA+ADT odnotowano mniej zgonów w porównaniu do grupy kontrolnej PBO+ADT: 15,8% vs 22,2%, leczenie apalutamidem skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w porównaniu do kontroli: HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89), p = 0,005.

- przeżycie wolne od progresji (PFS): leczenie apalutamidem skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem o 52% ryzyka progresji radiologicznej lub zgonu w porównaniu do kontroli: HR = 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60), p < 0,001. Mediana PFS w grupie APA+ADT nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 22,1 miesiące (95% CI: 18,5; 32,9). Odsetek 24-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia progresji choroby lub zgonu był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy PBO+ADT, odpowiednio 68,2% vs 47,5%.

Dodatkowe punkty końcowe

- czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTIC): leczenie apalutamidem vs. placebo (oba w skojarzeniu z ADT) prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia czasu HR = 0,39 (95% CI: 0,27; 0,56), p < 0,0001. Mediany TTIC nie zostały osiągnięte w żadnej z grup, a 24-miesięczne TTIC wyniosło 91% vs 78%, odpowiednio dla APA+ADT vs PBO+ADT;
- czasu do pogorszenia bólu: w obu grupach nie zostały osiągnięte. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami APA+ADT vs PBO+ADT w ryzyku pogorszenia bólu: HR = 0,83 (95% CI: 0,65; 1,05), p = 0,12;

Z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic między grupami dla danego punktu końcowego, zgodnie z hierarchiczną strategią testowania, kolejne punkty końcowe nie były formalnie testowane (czasu do przewlekłego stosowania opioidów, czasu do wystąpienia zdarzeń kosztowych (TSRE), czasu do wystąpienia oporności na kastrację)

Ocena jakości życia

Wyniki średnich różnic dla zmian od wartości wyjściowych punktów oceniających jakość życia pacjentów nie różniły się statystycznie znamiennej pomiędzy grupami.

- Progresja największej intensywności bólu: MD = -0,07 pkt. (95% CI: -0,54; 0,40), p = 0,7685,
- Wpływ progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta: MD = -0,07 pkt. (95% CI: -0,42; 0,28), p = 0,6928,
- Progresja intensywności zmęczenia: MD = 0,05 pkt. (95% CI: -0,39; 0,49), p = 0,8225,
- Wpływ progresji zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta: MD = -0,02 (95% CI: -0,37; 0,33), p = 0,9101,
- Kwestionariusz FACT-P, wynik całkowity: MD = 1,77 pkt. (95% CI: -1,80; 5,34), p = 0,3313.
- Również dla poszczególnych składowych kwestionariusza (ogólna ocena funkcjonalna terapii raka [FACT-G], dobrostan fizyczny, dobrostan społeczny/rodzinny, dobrostan emocjonalny, dobrostan funkcjonalny, dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego [PCS], wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W doniesieniu konferencyjnym Chi 2021 podano, że w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, zgodnie z oceną całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, jakość życia pacjentów utrzymywała się w grupie APA+ADT i nie różniła się od grupy kontrolnej.

Bezpieczeństwo

W obu analizowanych grupach AEs ogółem odnotowano u ponad 96% chorych. Nie stwierdzono istotnych różnic między APA+ADT vs PBO+ADT w częstości występowania AEs ogółem (96,8% vs 96,6%), AEs 3 lub 4 stopnia (42,2% vs 40,8%), jak i ciężkich AEs (19,8% vs 20,3%). U podobnego odsetka chorych w obu grupach stwierdzono także AEs prowadzące do zakończenia leczenia (8,0% vs 5,3%), jak i AEs prowadzące do zgonu (1,9% vs 3,0%).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ciężkości należały (odpowiednio w grupie APA+ADT vs PBO+ADT): uderzenia gorąca (22,7% vs 16,3%), zmęczenie (19,7% vs 16,7%), nadciśnienie tętnicze (17,7% vs 15,6%), ból pleców (17,4% vs 19,4%). Z wyjątkiem uderzeń gorąca częstość występowania tych AEs nie różniła się znamiennej między grupami.

W grupie APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia:

- uderzeń gorąca: 22,75 vs 16,3%, RR = 1,39 (95% CI: 1,08; 1,79), NNH = 16 (95% CI: 9; 62), p = 0,0095;
- świądu: 10,7% vs 4,6%, RR = 2,35 (95% CI: 1,48; 3,73), NNH = 17 (95% CI: 11; 34), p = 0,0003;
- wysypki uogólnionej: 6,5% vs 0,9%, RR = 6,84 (95% CI: 2,70; 17,35), NNH = 19 (95% CI: 13; 31), p < 0,0001;
- choroby niedokrwiennej serca: 4,4% vs 1,5%, RR = 2,89 (95% CI: 1,31; 6,41), NNH = 35 (95% CI: 21; 121), p = 0,0089.

W grupie APA+ADT znamiennej rzadziej w porównaniu do grupy PBO+ADT odnotowano:

- przyrost masy ciała: 10,3% vs 16,9%, RR = 0,61 (95% CI: 0,45; 0,84), NNT = 16 (95% CI: 10; 41), p = 0,0022;
- niedokrwistość: 9,2% vs 13,5%, RR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,96), NNT = 24 (95% CI: 13; 204), p = 0,0287;
- ból kości: 6,5% vs 10,1%, RR = 0,65 (95% CI: 0,43; 0,98), NNT = 29 (95% CI: 15; 408), p = 0,0377.

Wśród zdarzeń o nasileniu ≥ 3 stopnia podczas terapii apalutamidem istotnie częściej obserwowano wysypkę uogólnioną, RR = 7,04 (95% CI: 1,61; 30,82), NNH = 44 (95% CI: 27; 123) p = 0,0096, natomiast znamiennej rzadziej zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej we krwi RR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,68), NNT = 48 (95% CI: 29; 152), p = 0,0137. W przypadku pozostałych AEs ≥ 3 stopnia ciężkości nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi terapiami. Wśród AEs specjalnego zainteresowania istotne statystycznie różnice częstości odnotowano dla wysypki i niedoczynności tarczycy ogółem, APA+ADT vs PBO+ADT.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztów apalutamidu (produkt leczniczy Erleada) stosowanego w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenowej w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mCSPC / mHSPC),

Interwencje

Porównywano oceniany apalutamid podawany z terapią deprivacji androgenowej z komparatorem: terapią deprivacji androgenowej.

Perspektywa

- płatnika publicznego (NFZ) – perspektywa uznana za tożsamą z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent)

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA)

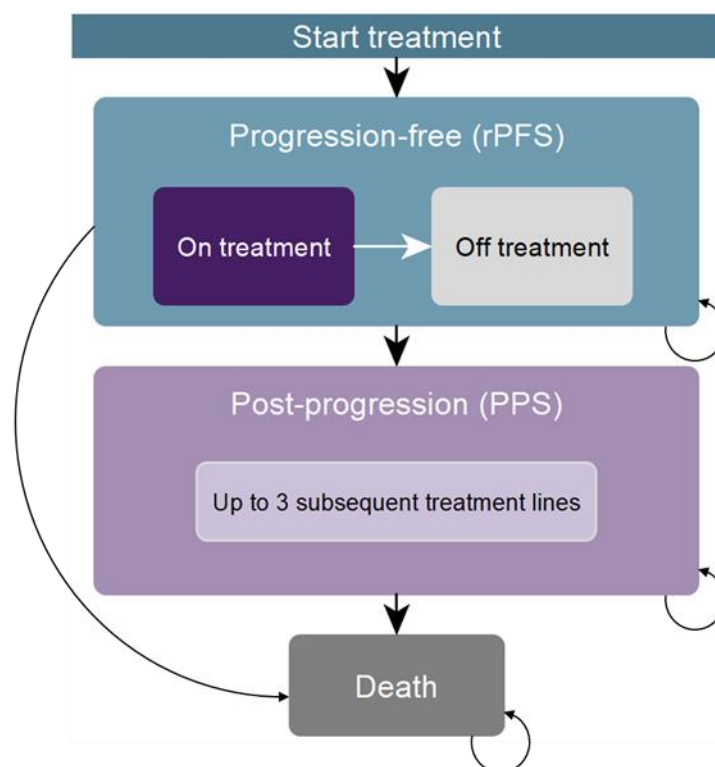
Model

Model wykonano w środowisku Microsoft Excel 2019 (adaptacja modelu globalnego wnioskodawcy do warunków polskich).

Wyróżniono trzy stany zdrowia: przed progresją, progresja choroby (równoważna z przejściem w stan oporności na kastrację) oraz zgon.

Analizę oparto o model podzielonego przeżycia (*partitioned survival model*, PSM). Odsetki modelowanej kohorty przebywające w każdym ze stanów zdrowotnych w danym punkcie czasu są obliczane na podstawie różnicy między krzywymi przeżycia rPFS i OS. Wartość krzywej rPFS w danym punkcie czasowym określa odsetek chorych w stanie mHSPC, natomiast różnica między wartościami funkcji przeżycia OS i rPFS wyznacza proporcję pacjentów w stanie mCRPC. Do wyznaczenia czasu leczenia apalutamidem, w modelu wykorzystano ponadto krzywe czasu do zakończenia leczenia (TTTD) z badania TITAN.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę średni wyjściowy wiek modelowanej kohorty oraz oczekiwane dalsze przeżycie zależne od wieku uznano, że modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 35 lat od rozpoczęcia leczenia odpowiada horyzontowi dożywotniemu. Długość cyklu w wykorzystanym modelu wynosi 7 dni.



Rysunek 4. Schemat struktury modelu

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie wieku, masy ciała oraz powierzchni ciała przyjęto na podstawie badania TITAN.

W tabeli poniżej przedstawiono bazową charakterystykę chorych w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 36. Charakterystyka pacjentów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Wiek początkowy	[redacted]	[redacted]
Masa ciała	[redacted]	[redacted]
Powierzchnia ciała	[redacted]	[redacted]

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych w modelu globalnym dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa APA+ADT w porównaniu bezpośrednim z ADT są dane z badania TITAN.

W modelu uwzględniono dane z następujących punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS),
- przeżycie całkowite,
- bezpieczeństwo – częstość zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 37. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Przeżycie wolne od progresji (rPFS): APA+ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0002 Gamma: 1,4868	[redacted]
Przeżycie wolne od progresji (rPFS): ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0005 Gamma: 1,4868	[redacted]
Przeżycie całkowite (OS) : APA+ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0003 Gamma: 1,7313	[redacted]
Przeżycie całkowite (OS) : ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0006 Gamma: 1,7313	[redacted]
Częstości zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 (APA+ADT)	Tabela 15 na str. 47-48 AE wnioskodawcy	badanie TITAN
Częstości zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 (ADT)		[redacted]

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono kategorie kosztowe:

- leki,
- diagnostyka i monitorowanie mHSPC,
- zdarzenia niepożądane,
- dalsze linie leczenia (aktywne leczenie mCRPC),
- opieka terminalna.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 38. Zestawienie wejściowych parametrów kosztowych modelu

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Roczny koszt apalutamidu (w dawce planowej)	[redacted]	W oparciu o dawkowanie określone w projekcie programu (zgodne z ChPL Erleada i badaniem TITAN) i cen jednostkowych (bez RSS – urzędowa, z RSS – efektywna) proponowanych przez wnioskodawcę
Roczny koszt podania apalutamidu	432,64 zł	Założenie 4 wizyt / rok; wycena wizyty: zał. 1k do NFZ 162/2020/DGL
Roczny koszt ADT stosowanej w skojarzeniu z APA (mHSPC)	[redacted]	Ceny jednostkowe leków: na podstawie Obwieszczenia MZ 18/02/2021; Udziały leków: na podstawie badania TITAN RDI: na podstawie badania TITAN
Roczny koszt ADT stosowanej bez skojarzenia z APA (mHSPC)	[redacted]	Ceny jednostkowe leków: na podstawie Obwieszczenia MZ 18/02/2021; Udziały leków: na podstawie badania TITAN RDI: na podstawie badania TITAN
Roczny koszt terapii ADT stosowanej po progresji (mCRPC)	2 588,89 zł	Ceny jednostkowe leków: na podstawie Obwieszczenia MZ 18/02/2021; Udziały leków: na podstawie badania TITAN

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
		RDI: założono 100%
Koszty epizodu zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4	Tabela 32 na str. 68-70 AE wnioskodawcy	
Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia apalutamidem	2 758,08 zł	Zał. 1I do NFZ 162/2020/DGL
Roczny koszt wizyt i monitorowania podczas leczenia ADT w stanie mHSPC	1 093,74 zł	Na podstawie AE Zytiga 2015, z aktualizacją o CPI za lata 2016-2020
Koszt dalszego aktywnego leczenia mCRPC	Tabele: 33-36 na str. 70-73 AE wnioskodawcy	
Koszt jednorazowy opieki terminalnej	10 423,26 zł	Na podstawie AE Zytiga 2015

Użyteczności stanów zdrowia

W celu zidentyfikowania informacji o jakości życia w wyróżnionych w modelu stanach zdrowia związanych z przebiegiem przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię u dorosłych mężczyzn przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności w bazie medycznej Medline (via PubMed).

W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności wyznaczone w modelu regresji w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania TITAN. Przyjęte źródło danych uznano za najbardziej uzasadnione biorąc pod uwagę: zgodność populacji badania TITAN z populacją docelową analizy, dużą liczebność próby w badaniu TITAN oraz ocenę użyteczności za pomocą rekomendowanej w wytycznych AOTMiT metody pomiaru (kwestionariusz EQ-5D). Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne zestawy użyteczności zidentyfikowane w ramach przeglądu literatury

Tabela 39. Wartości i źródła danych przyjętych użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło

Analiza wrażliwości

W ramach AE przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- dla średnich wartości początkowych (masa ciała, powierzchnia ciała) przyjęto rozkład normalny skupiony wokół wartości średnich,
- dla parametrów krzywych przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego oraz dla czasu do zakończenia leczenia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny przy zastosowaniu macierzy kowariancji,
- dla parametrów modelu estymacji wartości użyteczności, utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych oraz intensywności dawki leków zastosowano rozkład beta,
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów wykorzystanych do oszacowań analizy podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wartości uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 40. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w analizie wrażliwości	Skrót
Przeżycie całkowite (OS) – model parametryczny	Weibulla	Gamma	OS – model gamma
		log-logistyczny	OS – model log-logistyczny
Przeżycie wolne od progresji (rPFS) – model parametryczny	Weibulla	Gompertza	rPFS – model Gompertza
		gamma	rPFS – model gamma
Czas do zakończenia leczenia (TTTD) – model parametryczny	Weibulla	wykładniczy	TTTD – model wykładniczy
		log-normalny	TTTD – model log-normalny
Czas do zakończenia leczenia (TTTD) Średni Mediana	średnia	mediana	Czas leczenia na poziomie mediany TTTD (6,38 lat)
Czas do zakończenia leczenia (TTTD)	zgodnie z krzywą TTTD	na poziomie rPFS (leczenie do progresji)	Czas leczenia na poziomie rPFS (leczenie do progresji)
Średnia dawka apalutamidu	rzeczywista (z uwzględnieniem RDI = [redacted])	planowa (RDI = 100%)	Dawka APA/ADT – planowe
Udziały rynkowe poszczególnych leków z grupy ADT	z badania TITAN	z DGL	Udziały rynkowe ADT – z DGL
Koszty aktywnego leczenia mCRP	Rozdział 4.11 AE wnioskodawcy	-10% wzgl. kosztów podst.	Koszty leczenia mCRPC -10%
		+10% wzgl. kosztów podst.	Koszty leczenia mCRPC +10%
Czas trwania dalszego leczenia (mCRPC)	W oparciu o dane z badań klinicznych.	W oparciu o dane z rejestru.	Alternatywny czas trwania leczenia mCRPC
[redacted]	[redacted]	min. = 0,70	Użyteczność w mHSPC – min.
		max. = 0,87	Użyteczność w mHSPC – max.
[redacted]	[redacted]	min. = 0,56	Użyteczność w mCRPC – min.
		max. = 0,85	Użyteczność w mCRPC – max.
Roczna stopa dyskontowa	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	Bez dyskontowania kosztów i wyników.	Dyskontowanie – 0% (koszty i wyniki)
		koszty – 5%; wyniki – 5%	Dyskontowanie – 5% (koszty i wyniki)
Horyzont analizy	dożywni (35 lat)	10 lat	Horyzont analizy – 10 lat
		20 lat	Horyzont analizy – 20 lat

Dyskontowanie

Koszty – 5%, efekty zdrowotne – 3,5%

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z oszacowaniami AE wnioskodawcy stosowanie apalutamidu wraz z terapią deprivacji androgenowej (APA+ADT) [redacted] niż stosowanie terapii deprivacji androgenowej (ADT).

Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS dla porównania APA+ADT vs ADT wyniósł [redacted], natomiast w wariancie z uwzględnieniem RSS wyniósł [redacted] o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 zł).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej APA+ADT vs ADT

Parametr	APA + ADT	ADT
Z uwzględnieniem RSS, perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		130 889
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	5,364	3,527
Efekt inkrementalny [QALY]	1,837	
ICUR [zł/QALY]		
Bez RSS, perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		130 889
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	5,364	3,527
Efekt inkrementalny [QALY]	1,837	
ICUR [zł/QALY]		

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z włączeniem do analizy klinicznej randomizowanego badania klinicznego TITAN w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (APA+ADT) nad komparatorem (PLC+ADT), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, w perspektywie NFZ wynosi [redacted] zarówno w wariancie z, jak i bez uwzględnienia RSS. [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy progowej dla leku Erleada – progowa CZN

Produkt leczniczy	z RSS	Bez RSS
Perspektywa NFZ		
Erleada, Apalutamidum, tabletki powlekane 60 mg, 120 tabl.		

² 155 514 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza probabilistyczna

Analiza poniższych wykresów w wariancie z uwzględnieniem RSS wskazuje, że [REDACTED] co oznacza, że takie jest prawdopodobieństwo, iż terapia APA+ADT jest bardziej opłacalna niż terapia ADT. Szczegóły zostały przedstawione poniżej.



Rysunek 5. Płaszczyzna opłacalności dla ICUR z uwzględnieniem RSS – APA+ADT vs ADT



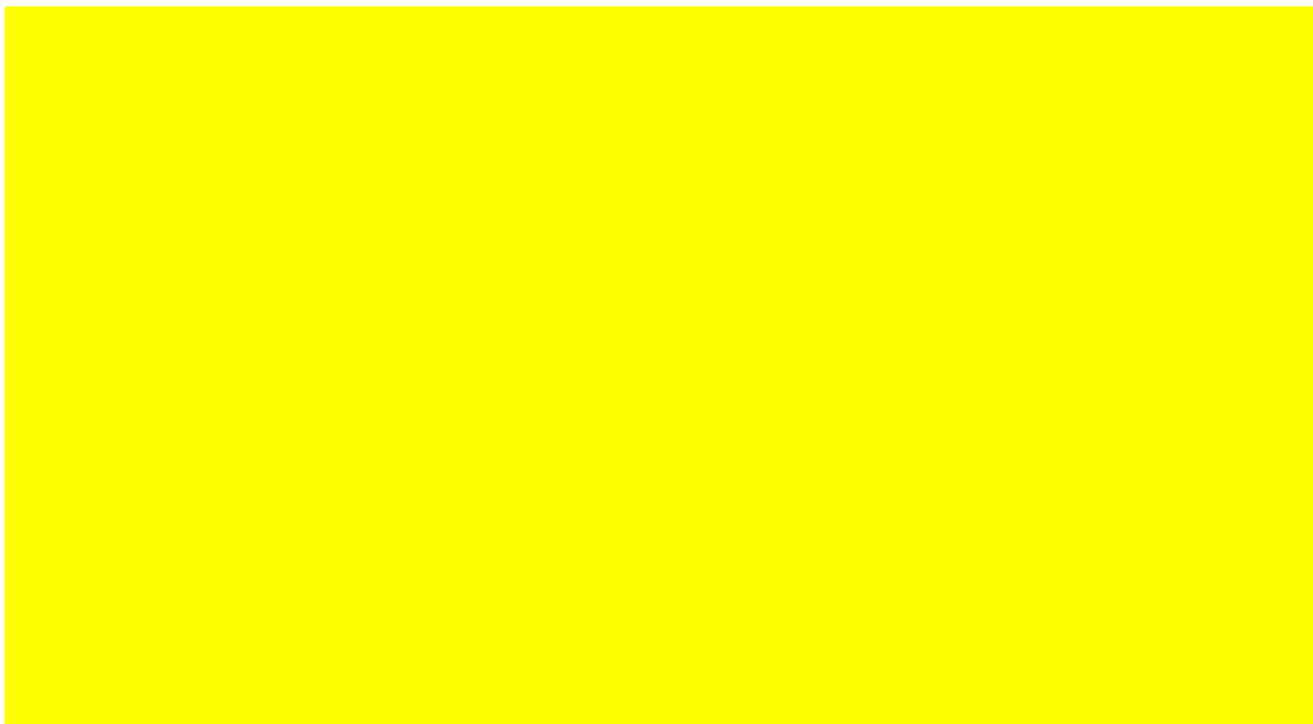
Rysunek 6. Krzywa opłacalności dla ICUR z uwzględnieniem RSS – APA+ADT vs ADT

Analiza poniższych wykresów w wariancie bez uwzględnienia RSS wskazuje, że [REDACTED], co oznacza, że takie jest prawdopodobieństwo, że terapia APA+ADT jest bardziej opłacalna niż terapia ADT.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.



Rysunek 7. Płaszczyzna opłacalności dla ICUR bez uwzględnienia RSS – APA+ADT vs ADT



Rysunek 8. Krzywa opłacalności dla ICUR bez uwzględnienia RSS – APA+ADT vs ADT

Analiza jednokierunkowa

W poniższej tabeli zamieszczono jedynie wyniki odnoszące się do wartości ICUR i cen progowych. Szczegółowe wyniki są zawarte w AE wnioskodawcy na stronach 84-89.

Tabela 43. Zestawienie wartości ICUR i cen progowych w scenariuszach uwzględnionych w analizie wrażliwości

Parametr	Z uwzględnieniem RSS			Bez uwzględnienia RSS		
	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa [zł]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa [zł]
Analiza podstawowa		-			-	
OS – model gamma		+9,7%			+9,6%	
OS – model log-logistyczny		-6,0%			-4,4%	
rPFS – model Gompertza		-19,3%			-26,7%	
rPFS – model gamma		-14,0%			-16,5%	
TTTD – model wykładniczy		+1,8%			+1,8%	
TTTD – model log-normalny		-0,7%			-0,7%	
Czas leczenia na poziomie mediany TTTD (6,38 lat)		+1,8%			+1,8%	
Czas leczenia na poziomie rPFS (leczenie do progresji)		+4,3%			+4,2%	
Dawka APA/ADT – planowe		+4,9%			+4,9%	
Udziały rynkowe ADT – z DGL		-0,1%			-0,1%	
Koszty leczenia mCRPC -10%		+0,5%			+0,2%	
Koszty leczenia mCRPC +10%		-0,5%			-0,2%	
Alternatywny czas trwania leczenia mCRPC		-0,1%			-0,0%	
Użyteczność w mHSPC – min.		+25,3%			+25,3%	
Użyteczność w mHSPC – max.		-2,2%			-2,2%	
Użyteczność w mCRPC – min.		-2,6%			-2,6%	
Użyteczność w mCRPC – max.		+0,7%			+0,7%	
Dyskontowanie – 0% (koszty i wyniki)		-4,0%			-5,6%	
Dyskontowanie – 5% (koszty i wyniki)		+12,8%			+12,8%	
Horyzont analizy – 10 lat		+24,8%			+29,9%	
Horyzont analizy – 20 lat		+0,8%			+1,0%	

Analiza zestawienia wyników dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości wskazuje, że zarówno przy uwzględnieniu, jak i bez uwzględnienia RSS największy wpływ na wyniki analizy (różnica w zmianie ICUR $\geq 10\%$) mają następujące parametry:

- scenariusz z uwzględnieniem modelu Gompertza dla przeżycia wolnego od progresji („rPFS – model Gompertza”, gdzie cena progowa zarówno w wariancie z, jak i bez uwzględnienia RSS wynosi [redacted]).

- scenariusz z uwzględnieniem modelu gamma dla przeżycia wolnego od progresji („rPFS – model gamma”, gdzie cena progowa zarówno w wariancie z, jak i bez uwzględnienie RSS wynosi [redacted]).
- scenariusz z uwzględnieniem dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych („Dyskontowanie – 5% (koszty i wyniki)”, gdzie cena progowa zarówno w wariancie z, jak i bez uwzględnienie RSS wynosi [redacted]),
- scenariusz z uwzględnieniem 10 letniego horyzontu czasowego analizy („Horyzont analizy – 10 lat”, gdzie cena progowa zarówno w wariancie z, jak i bez uwzględnienie RSS wynosi [redacted]).
- scenariusz z uwzględnieniem minimalnej użyteczności w mHSPC („Użyteczność w mHSPC – min.”, gdzie cena progowa zarówno w wariancie z, jak i bez uwzględnienie RSS wynosi [redacted]).

W żadnym z rozpatrywanych wariantów analizy wrażliwości nie obserwuje się zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Bez uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Bez uwag.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	35-letni (utożsamiany z horyzontem dożywotnim)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Bez uwag.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy probabilistyczne oraz jednokierunkowe.


5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Agencja nie zgłasza uwag do zastosowanej przez wnioskodawcę techniki analitycznej, wyboru komparatorów, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych.

Konstrukcję modelu można uznać za prawidłową.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:



- 
- „Wykorzystane dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu TITAN pochodzą z okresu obserwacji 44,0 mies. (mediana), przy czym ekstrapolacja wyników prowadzona jest w ponad 30-letnim horyzoncie czasowym (dożywotnim). Należy mieć na uwadze, że wnioskowanie w tak długim okresie na podstawie wyników nawet z wydłużonego do kilku lat okresu obserwacji nadal obarczone jest niepewnością – w analizie wrażliwości zmiana wyniku końcowego nie była znacząca, ale mogło to być spowodowane m.in. także przyjęciem założenia o zastosowaniu modeli zależnych (spełnione kryterium proporcjonalności hazardów)”;
 - „W ramieniu komparatora (ADT), ocenę przeżycia przeprowadzono w wariancie, w którym wykluczono pacjentów przechodzących na leczenie apalutamidem po zniesieniu zaślepienia”;
 - „Przyjęta w modelu struktura leczenia systemowego w stadium oporności na kastrację (mCRPC) została zaczerpnięta z badania klinicznego TITAN. Biorąc pod uwagę ograniczenia istniejącego programu leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego w Polsce (B.56), np. brak możliwości zastosowania abirateronu i enzalutamidu w dwóch kolejnych liniach leczenia, rozkład dalszego leczenia w warunkach polskich może nieco odbiegać od badania TITAN. Należy jednak zauważyć, że wszystkie (poza kabazytakselem) terapie uwzględnione w badaniu TITAN są refundowane w Polsce, a koszty kabazytakselu pominięto w analizie, co jest podejściem konserwatywnym”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Największy wpływ na wyniki analizy, zarówno przy uwzględnieniu, jak i bez uwzględnienia RSS miało uwzględnienie: modelu Gompertza dla przeżycia wolnego od progresji, modelu gamma dla przeżycia wolnego od progresji, dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych, 10-letniego horyzontu czasowego analizy oraz minimalnej użyteczności w mHSPC.

Choć w niektórych przypadkach dla określenia danych kosztowych korzystano z nowszych lub starszych dokumentów niż aktualne na dzień złożenia wniosku, to albo nie różniły się one w wykorzystanym przez wnioskodawcę zakresie lub też były to niewielkie różnice nie mające wpływu na końcowy wyniki analizy.

W ocenie analityków Agencji przyjęte przez wnioskodawcę wartości dla kluczowych założeń modelu były poprawne. Wartości danych wejściowych w modelu wnioskodawcy zostały dobrze uzasadnione. Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych danych. Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu. Wnioskodawca przeprowadził testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości, powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych, analizę kodu programu pod kątem błędów syntaktycznych oraz sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy. Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła analiza wrażliwości.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu, wnioskodawca porównał wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innej analizy ekonomicznej odnalezionej w ramach prac nad analizą. Było to jedno badanie ekonomiczne, analiza użyteczności kosztów Sung 2020, przeprowadzona w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika w Stanach Zjednoczonych. Populację docelową stanowili chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego, wrażliwego na hormonoterapię. Ocenianymi interwencjami były apalutamid, enzalutamid, octan abirateronu i docetaksel (wszystkie w skojarzeniu z ADT) oraz ADT. Model przedstawiony w analizie miał strukturę modelu Markowa na podstawie odnalezionych publikacji (nie przedstawiono spisu literatury oraz nie wyszczególniono żadnych tytułów badań RCT). Autorzy zaczerpnęli ceny produktów leczniczych zostały z katalogu *Veterans Affairs Pharmaceutical Catalog 2020*. Nie przedstawiono kosztów inkrementalnych dla skojarzenia APA+ADT i ADT, gdyż strategia APA+ADT została zdominowana przez skojarzenie octan abirateronu + ADT. Na podstawie podanych w analizie kosztów i wyników dla poszczególnych interwencji można wnioskować, że dodanie APA do ADT nie jest kosztowo-efektywne w warunkach amerykańskich (ICUR = 350 tys. \$/QALY przy proggu opłacalności na poziomie 100 tys. \$).

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził porównanie danych wyjściowych modelu

Tabela 45. Odsetki przeżycia całkowitego w modelu vs inne badania długookresowe (ADT)

Punkt czasowy	ADT	
	Model ekonomiczny	
36 mies.	74%	
48 mies.	61%	
60 mies.	49%	
72 mies.	37%	

Maksymalny okres obserwacji, dla którego było możliwe porównanie projekcji OS w modelu z danymi obserwowanymi (estymator Kaplana-Meiera), wynosił 6 lat.

Nie mniej jednak, analiza wizualna dopasowania krzywej Weibulla do danych

z badania TITAN prowadzi do wniosku, iż jest to najlepiej dopasowany model, a obserwowane różnice mogą wynikać z innych czynników różniących grupy ADT w obu badaniach. Pewien wpływ ma również zastosowanie modeli zależnych, gdzie wynikowe krzywe OS dla obu ramion modelu są ze sobą skorelowane.

W związku z brakiem innych długookresowych badań z udziałem apalutamidu, analogiczna walidacja projekcji przeżycia w ramieniu APA+ADT nie była możliwa.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że produkt leczniczy Erleada (apalutamid) stosowany łącznie z terapią deprivacji androgenowej we wnioskowanej populacji pacjentów, zarówno w wariantach z, jak i bez uwzględnienia RSS [redacted] niż terapia deprivacji androgenowej. [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją tekstową w plikach elektronicznych analizy wpływu na budżet i modelem w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel wg analizy wnioskodawcy

„Celem analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada (apalutamid) stosowanego w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC / mCSPC),

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), a perspektywę wspólną płatnika i pacjentów uznano za tożsamą z perspektywą NFZ z uwagi na znikome wydatki współpłacenia przez pacjentów.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2022-2023.

Kluczowe założenia

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych mężczyzn chorych na raka gruczołu krokowego w stadium wrażliwości na hormonoterapię oraz prowadzenie supresji androgenowej, z występującymi przerzutami odległymi (mHSPC), Ponadto, pacjenci z tak zdefiniowanej populacji muszą spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – zakłada, że produkt leczniczy Erleada nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
- **Scenariusz nowy** – zakłada, że produkt leczniczy Erleada jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

W scenariuszu istniejącym założono m. in., że:

- wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą otrzymywać standardowe leczenie z zastosowaniem wyłącznie terapii deprivacji androgenów (ADT)
- liczebność pacjentów w roku 1 analizy uwzględnia zarówno populację oczekującą na leczenie, tj. pacjentów rozpoznaniem mHSPC we wcześniejszych 6 miesiącach, którzy kontynuują leczenie ADT, jak i pacjentów z nowo rozpoznaniem mHSPC
- liczebności pacjentów w kolejnych latach uwzględniają wyłącznie nowo rozpoznanych pacjentów.

W scenariuszu nowym założono m. in., że:

- wprowadzenie do refundacji produktu Erleada nie spowoduje zmiany łącznej liczby leczonych w Polsce pacjentów z mHSPC w stosunku do scenariusza istniejącego
- udział apalutamidu w 1 roku analizy wynosi 20%, a w 2 roku analizy wynosi 35% (na podstawie opinii ekspertów klinicznych)
- liczebność pacjentów w roku 1 analizy uwzględnia zarówno populację zastaną, tj. pacjentów z rozpoznaniem mHSPC we wcześniejszych 6 miesiącach, którzy kontynuują leczenie oraz pacjentów z nowo rozpoznaniem mHSPC

- liczebności pacjentów w kolejnych latach uwzględniają wyłącznie nowo rozpoznanych pacjentów.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków stosowanych w mHSPC (apalutamid; ADT), koszty podania / wydania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania choroby, koszty kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego po wystąpieniu przerzutów, koszty opieki terminalnej.

Ponadto wnioskodawca założył, że oceniana technologia lekowa będzie finansowana w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych (maksymalnego i minimalnego).

Przeprowadzono również jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów: ceny leku Erleada, średniej dawki apalutamidu, czasu trwania alszego leczenia (mCRPC), uwzględnienia populacji zastanej (chorobowości), uwzględnienia wydatków na leczenie mCRPC, [REDAKTOWANE]

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja pacjentów, obejmująca wszystkich, u których wnioskowana technologia może być wnioskowana, została oparta o dane z Narodowego Funduszu Zdrowia oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczącymi zachorowalności na raka gruczołu krokowego, a także publikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wartości przyjętych przez wnioskodawcę wykorzystanych do obliczenia liczebności populacji docelowej wraz ze źródłami danych.

Tabela 46. Wartości wykorzystane w AWB wnioskodawcy do obliczenia populacji docelowej

Parametr	Odsetek	Wartość	Źródło
		2022 – 1 rok analizy	
Liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego	-	21 768 pacjentów	KRN 2021
Liczba nowych zachorowań na CSPC (% nowych zachorowań na RGK,	75%	16 326 pacjentów	Marteau 2014
1. w tym: zachorowania na mHSPC (pierwotne)	14,6%	2 376 pacjentów	Prognoza na podstawie modelu wnioskodawcy
2. dodatkowo: pacjenci progresujący ze wcześniejszych stadiów	-	645 pacjentów	Oszacowanie na podstawie badań klinicznych – stanowią oni 21,4% całości
3. razem: zachorowania na mHSPC	-	3021 pacjentów	Suma pacjentów w stadium pierwotnie przerzutowym oraz progresujących.
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Roczna zachorowalność na mHSPC z brakiem wskazań klinicznych do zastosowania chemioterapii		1 255 pacjentów	
Chorobowość mHSPC (wyłącznie pacjenci z ostatnich 6 miesięcy)	-	1 425 pacjentów	Estymacja własna wnioskodawcy na podstawie historycznej zachorowalności oraz modelowania progresji do stadium CRPC z przerzutami)
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Koszty

Koszty leczenia pojedynczego pacjenta modelowano w rocznych cyklach, tj. w każdym roku rozważanego horyzontu pacjentom naliczono roczne koszty zależne od liczby lat od rozpoczęcia terapii. Koszty w kolejnych

latach oszacowano w oparciu o przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizę ekonomiczną, wykorzystując podstawowe krzywe czasu do zakończenia leczenia. Z uwagi na fakt, że czas do wystąpienia przerzutów różni się pomiędzy poszczególnymi pacjentami, precyzyjne oszacowanie odsetków chorych w stadium przerzutowym i w efekcie kosztów leczenia mCRPC w kolejnych latach wymagało modelowania przebiegu choroby z uwzględnieniem parametrów skuteczności klinicznej (rPFS).

W tabeli poniżej przedstawiono wartości wybranych parametrów wykorzystanych w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 47. Wykaz wybranych parametrów wykorzystanych w AWB wnioskodawcy

Nazwa parametru	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy analizy	2 lata	Założenie
Cena zbytu netto leku Erleada (PLN)		Dane wnioskodawcy
Struktura rynku w scenariuszu istniejącym	ADT: 100 %	Założenie
Struktura rynku w scenariuszu nowym*	APA+ADT 20% (1 rok analizy), 35% (2 rok analizy) ADT: 80% (1 rok analizy), 65% (2 rok analizy)	Prognoza własna wnioskodawcy na podstawie opinii ekspertów klinicznych
Zużycie zasobów i koszty jednostkowe		
Czas do zakończenia leczenia, APA+ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0253 Gamma: 0,7208	
Czas do zakończenia leczenia, PBO+ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0129 Gamma: 1,1647	
Roczny koszt apalutamidu (w dawce planowej)		W oparciu o dawkowanie określone w projekcie programu (zgodne z ChPL Erleada i badaniem TITAN) i cen jednostkowych (bez RSS – urzędowa, z RSS – efektywna) proponowanych przez wnioskodawcę
Intensywność dawki APA (RDI)		badanie TITAN
Roczny koszt podania apalutamidu	432,64 zł	Założenie 4 wizyt / rok; wycena wizyty: zał. 1k do NFZ 162/2020/DGL
Roczny koszt ADT stosowanej w skojarzeniu z APA (mHSPC)		Ceny jednostkowe leków: na podstawie Obwieszczenia MZ 18/02/2021; Udziały leków: na podstawie badania TITAN RDI: na podstawie badania TITAN
Roczny koszt ADT stosowanej bez skojarzenia z APA (mHSPC)		Ceny jednostkowe leków: na podstawie Obwieszczenia MZ 18/02/2021; Udziały leków: na podstawie badania TITAN RDI: na podstawie badania TITAN
Roczny koszt terapii ADT stosowanej po progresji (mCRPC)	2 588,89 zł	Ceny jednostkowe leków: na podstawie Obwieszczenia MZ 18/02/2021; Udziały leków: na podstawie badania TITAN RDI: założono 100%
Koszty epizodu zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4	Zmienna tabelaryczna (zob. AE Erleada 2021)	zob. AE Erleada 2021
Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia apalutamidem	2 758,08 zł	Zał. 1l do NFZ 162/2020/DGL
Roczny koszt wizyt i monitorowania podczas leczenia ADT w stanie mHSPC	1 093,74 zł	Na podstawie AE Zytiga 2015, z aktualizacją o CPI za lata 2016-2020
Koszt dalszego aktywnego leczenia mCRPC	Zmienna tabelaryczna (zob. AE Erleada 2021)	zob. AE Erleada 2021
Koszt jednorazowy opieki terminalnej	10 423,26 zł	Na podstawie AE Zytiga 2015
Kategorie kosztów		
Koszty całkowite (roczne)	APA+ADT: - wariant z RSS: (1 rok analizy), (drugi rok analizy) - wariant bez RSS: (1 rok analizy), (2 rok analizy) ADT: 23 661,79 zł (1 rok analizy), 31 675,38 zł (2 rok analizy)	Model AE wnioskodawcy
Koszty refundacji leku Erleada	APA:	Model AE wnioskodawcy

	- wariant z RSS: ██████████ (1 rok analizy), ██████████ (2 rok analizy)	
	- wariant bez RSS: ██████████ (1 rok analizy), ██████████ (2 rok analizy)	
* udziały liczone w % pacjentów rozpoczynających leczenie		

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████████	██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	█	█
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	██████████	██████████

Z uwagi na fakt, że perspektywa NFZ oraz NFZ + pacjent jest tożsama poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie dla perspektywy NFZ.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałe*	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałe*	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałe*	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████	██████████	██████████

* Koszty pozostałe obejmują: koszty leków stosowanych w mHSPC (ADT), koszty podania / wydania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania choroby, koszty kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego po wystąpieniu przerzutów, koszty opieki terminalnej.

W perspektywie NFZ refundacja wnioskowanej technologii przyczyni do ██████████

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT. Wybrany przez wnioskodawcę horyzont jest zgodny z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Nie zwracano się z prośbą do NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach programu lekowego, dostępny bezpłatnie dla pacjentów.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych (wariant minimalny i maksymalny)..

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie AWB,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W tym zakresie nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji).

Przyjęto, że lek Erleada będzie refundowany w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Agencja nie zgłasza uwag do założeń uwzględnionych w RSS. Zaproponowany RSS polega na

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca w dokumencie AWB przedstawia wyniki z perspektywy NFZ (perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama z perspektywą NFZ). Dane kosztowe uwzględnione przez wnioskodawcę w analizie w niektórych przypadkach bazowały na nowszych lub starszych dokumentach niż aktualnych na dzień złożenia wniosku, jednakże nie wpływa to na wyniki analizy. Nie zidentyfikowano również istotnych zmian w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które miały miejsce po złożeniu wniosku refundacyjnego.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet. W niniejszej analizie ograniczenia AE przedstawiono w rozdz. 5.4. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Zakres testowanych parametrów uznano za wystarczający.

Dodatkowo, oceniano wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na aspekty etyczne i społeczne, a także na organizację udzielania świadczeń. Z uwagi na fakt, że nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń wpływających na te aspekty wnioskodawca nie przeprowadził oddzielnej analizy w tym zakresie.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „W (...) analizie oceniono wpływ na budżet decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada (apalutamid). Należy jednak zauważyć, że w najbliższym czasie możliwa jest rejestracja w analogicznym do wnioskowanego wskazaniu produktów leczniczych Xtandi (enzalutamid) oraz Nubeqa (darolutamid). Nie można zatem wykluczyć, że w przypadku uzyskania refundacji przez produkt Erleada, również inne leki zostaną objęte finansowaniem w ramach programów lekowych. Można oczekiwać, że w przypadku wprowadzeniu jednoczesnej refundacji tych leków populacja docelowa stosująca w rzeczywistości produkt Erleada będzie znacznie mniejsza niż populacja oszacowana w niniejszej analizie. W takiej sytuacji rzeczywisty wpływ na budżet wprowadzenia refundacji apalutamidu może być niższy od przedstawionego w analizie.”

- „Koszty w niniejszej analizie oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu mHSPC, wykonane na potrzeby analizy ekonomicznej oceniającej efektywność kosztów apalutamidu we wnioskowanym wskazaniu (AE Erleada 2021). W szczególności, w momencie wystąpienia przerzutów odległych pacjentom naliczany jest jednorazowo uśredniony koszt dalszych linii leczenia mCRPC. Ponieważ leczenie to może być rozłożone w czasie nawet na kilka lat, zastosowane podejście może prowadzić do przeszacowania kosztów mCRPC w pierwszych latach horyzontu BIA.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniając parametry, które mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych.

Analiza scenariuszy skrajnych

W tabeli poniżej przedstawiono parametry i wartości przyjęte w analizie scenariuszy skrajnych.

Tabela 51. Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Wariant	Parametr	Liczba nowych pacjentów na APA+ADT	Źródło
Podstawowy	Udział APA:		Założenia analizy podstawowej
	Rok 1: 20% Rok 2: 35%		
Minimalny	Udział APA:		Założenie własne wnioskodawcy
	Rok 1: 15,0% Rok 2: 26,3%		
Maksymalny	Udział APA:		Założenie własne wnioskodawcy
	Rok 1: 25,0% Rok 2: 43,8%		

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych.

Tabela 52. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
Wariant minimalny				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				
Wariant maksymalny				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				

Przy uwzględnieniu RSS wyniki analizy scenariuszy skrajnych wskazują [] wydatków płatnika publicznego:

- w wariantcie minimalnym []

- w wariancie maksymalnym [REDACTED].

W wariancie bez uwzględnienia RSS wyniki analizy scenariuszy [REDACTED] wydatków płatnika publicznego:

- w wariancie minimalnym [REDACTED]
- w wariancie maksymalnym [REDACTED]

Jednokierunkowe analizy wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono parametry i wartości przyjęte w jednokierunkowych analizach wrażliwości.

Tabela 53. Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości

Numer wariantu AW	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie wnioskodawcy wartości przyjętych w analizie wrażliwości
1	Cena leku Erleada	Cena hurtowa brutto (urzędowa): [REDACTED]	-10% ceny podstawowej (z RSS – efektywnej; bez RSS – urzędowej)	Założenie arbitralne dotyczące zmienności cen zbytu netto. Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT 2016, w ramach analizy wrażliwości powinno się także testować różne warianty cenowe dla ocenianego leku
2		Cena efektywna (brutto): [REDACTED]	+10% ceny podstawowej (z RSS – efektywnej; bez RSS – urzędowej)	Założenie arbitralne dotyczące zmienności cen zbytu netto. Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT 2016, w ramach analizy wrażliwości powinno się także testować różne warianty cenowe dla ocenianego leku
3	Średnia dawka apalutamidu	Rzeczywista (z uwzględnieniem RDI = [REDACTED])	Planowa (RDI = 100%)	Wariant skrajny zakładający brak konieczności modyfikacji dawki i przerw w leczeniu
4	Czas trwania dalszego leczenia (mCRPC)	Przez cały okres przebywania w stanie mCRPC	W oparciu o dane z literatury	Wariant alternatywny
5	Uwzględnienie populacji zastanej (chorobowości)	Tak	Nie	Wariant alternatywny
6	Uwzględnienie wydatków na leczenie mCRPC	Tak	Nie	Wariant alternatywny
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Badanie TITAN (Chi 2019)
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Badanie ENZAMET (Davis 2019)

Największy wpływ na wyniki analizy z perspektywy NFZ mają: scenariusz 5, który nie uwzględnia populacji zastanej (chorobowości); scenariusz 6, który nie uwzględnia wydatków na leczenie mCRPC oraz scenariusz 8, [REDACTED]

W żadnym z analizowanych scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości nie dochodzi do zmiany wnioskowania.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 54. Wyniki analiz wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS/bez uwzględnienia RSS

Wariant AW	Wariant z RSS				Wariant bez RSS			
	Perspektywa NFZ		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej		Perspektywa NFZ		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
AP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant AW	Wariant z RSS				Wariant bez RSS			
	Perspektywa NFZ		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej		Perspektywa NFZ		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
5								
6								
7								
8								
AP – analiza podstawowa								

W scenariuszu 5, który nie uwzględnia populacji zastanej (chorobowości) i stanowi minimalny wariant jednokierunkowych analiz wrażliwości bez względu na RSS, koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą odpowiednio w 1 i 2 roku refundacji:

- w wariancie z RSS;
- w wariancie bez RSS.

W scenariuszu 6, który nie uwzględnia wydatków na leczenie mCRPC i stanowi maksymalny wariant jednokierunkowych analiz wrażliwości dla wariantu z RSS, koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą odpowiednio w 1 i 2 roku refundacji

W scenariuszu 8, i stanowi maksymalny wariant jednokierunkowych analiz wrażliwości dla wariantu bez RSS, koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą odpowiednio w 1 i 2 roku refundacji

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

„Celem analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada (apalutamid) stosowanego w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC / mCSPC), [REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), a perspektywę wspólną płatnika i pacjentów uznano za tożsamą z perspektywą NFZ z uwagi na znikome wydatki współpłacenia przez pacjentów. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2022-2023. Ponadto, wnioskuje się o refundację w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Wyniki AWB wskazują na [REDACTED]

Analiza scenariuszy skrajnych

Przy uwzględnieniu RSS wyniki analizy scenariuszy skrajnych wskazują [REDACTED] wydatków płatnika publicznego:

- w wariancie minimalnym [REDACTED]
- w wariancie maksymalnym [REDACTED].

W wariancie bez uwzględnienia RSS wyniki analizy scenariuszy [REDACTED] wydatków płatnika publicznego:

- w wariancie minimalnym [REDACTED]
- w wariancie maksymalnym [REDACTED].

Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy z perspektywy NFZ mają: scenariusz 5, który nie uwzględnia populacji zastanej (chorbowości); scenariusz 6, który nie uwzględnia wydatków na leczenie mCRPC oraz scenariusz 8, [REDACTED]

W żadnym z analizowanych scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości nie dochodzi do zmiany wnioskowania.

Głównym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Proponowanym rozwiązaniem analizy racjonalizacyjnej polega na [REDACTED]

Przy obliczeniach wnioskodawca posłużył się [REDACTED]

Prognozowana przez wnioskodawcę wysokość środków uwolnionych z budżetu płatnika publicznego w wyniku wprowadzenia zakładanego rozwiązania wynosi [REDACTED]

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [mln zł]

Kategoria	1 rok	2 rok	Suma
Wyniki analizy wpływu na budżet (analiza podstawowa, perspektywa NFZ, wariant z RSS)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Oszczędności z zaproponowanego rozwiązania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wskazane przez wnioskodawcę oszczędności wynikające z przedstawionego w AR rozwiązania [REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Erleada (apalutamid) we analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07 maja 2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *apalutamide, Erleada, metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC, metastatic hormone-naive prostate cancer, mHNPC*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (CADTH 2020, HAS 2020), 1 niejednoznaczna (IQWIG 2020), 1 rekomendację negatywną (SMC 2020). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści wynikające z zastosowania wnioskowanego leku w porównaniu do aktualnej praktyki leczniczej, możliwość stosowania u osób z niepowodzeniem innych terapii lub ich toksycznością, zwraca się również uwagę na wysoki koszt terapii. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak możliwości oceny technologii medycznej ze względu na brak formalnie złożonego wniosku refundacyjnego. Część agencji HTA (NICE, NCPE, AWMSG) jest w trakcie opracowywania stanowiska w zakresie refundacji wnioskowanej technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla Erleada (apalutamid)

Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE (Anglia)	brak	Erleada (apalutamid) w leczeniu wrażliwego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego z przerzutami	Rekomendacja jest w trakcie przygotowania, planowana data publikacji: <u>26 maja 2021 r.</u>
SMC 2020 (Szkocja)	Negatywna	Erleada (apalutamid) w leczeniu wrażliwego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego z przerzutami	Podmiot odpowiedzialny nie wystąpił z formalnym wnioskiem do SMC.
CADTH 2020 (Kanada)	Pozytywna warunkowo	Erleada (apalutamid) w leczeniu wrażliwego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego z przerzutami	Rekomenduje się objęcie finansowaniem produktu leczniczego Erleada (apalutamid) we wskazaniu mCSPC w skojarzeniu z ADT pod warunkiem znacznej redukcji ceny leku. Środek należy włączyć do leczenia maksymalnie 6 m-cy od rozpoczęcia terapii deprywacji androgenowej i powinna być kontynuowana do uzyskania nieakceptowalnego poziomu toksyczności lub do wystąpienia progresji choroby. Zaznacza się, że wpływ terapii ADT+APA na wydatki budżetowe może być znacząco niedoszacowany.
IQWIG 2020 (Niemcy)	Niejednoznaczna	Erleada (apalutamid) w leczeniu wrażliwego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego z przerzutami	W ramach rekomendacji zaznacza się, iż apalutamid w skojarzeniu z ADT wykazuje dodatkowe korzyści w porównaniu do terapii docetaksel + ADT. Oszacowania te są jednak niepewne, a dodatkowo koszt stosowania terapii znacznie przewyższa koszt terapii docetakselem.
HAS 2020 (Francja)	Pozytywna	Erleada (apalutamid) w leczeniu wrażliwego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego z przerzutami	Komisja wskazuje, że apalutamid, podobnie jak octan abirateronu, skojarzony z terapią deprywacji androgenowej, 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. Terapia środkiem Erleada jest nową opcją w pierwszej linii leczenia, natomiast wybór leku (z dostępnych opcji) powinien uwzględniać: wiek pacjenta, choroby współistniejące, tolerancję na leczenie oraz profil bezpieczeństwa każdego środka stosowanego w terapii mHSPC.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.04.2021 r., znak PLR.4500.72.2021.9.PBO (data wpływu do AOTMiT: 08.04.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Erleada (apalutamid), tabletki powlekane, 60 mg, 120, tabl. w blistrze, kod EAN: 05413868117059

Pismem z dnia 19.04.2021 r., znak JC/MEA/20/04/2021 (data wpływu do AOTMiT: 19.04.2021 r.) Wnioskodawca przesłał do Ministra Zdrowia zaktualizowane analizy oraz modele w miejsce wcześniej załączonej dokumentacji do wniosku o objęcie refundacją.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego, również jako: rak prostaty, rak stercza (ICD-10: C61), jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego

W 2015 r. rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 43,5/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 211 przypadków), a współczynnik umieralności 13,39/100 000 (4876 zgonów). Natomiast według danych za rok 2018 nowotwór prostaty stanowił 19,6% wszystkich diagnozowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce, standaryzowany współczynnik zachorowalności – 46,8/100 tys. (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 16 414 przypadków) (KRN 2020). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 rż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

Populacja chorych z **przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC)** jest zróżnicowana i uwzględnia podgrupy pacjentów: nowo zdiagnozowanych, z postacią pierwotnie postępującą, niskiego i wysokiego ryzyka oraz uwzględniająca obciążenie chorobą przerzutową (*low- i high-volume*).

Przeżycie chorych na raka prostaty zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wybrał leki stosowane w ramach terapii deprivacji androgenów ADT (oraz ewentualnie placebo w badaniach prowadzonych z zaślepieniem). Wybór komparatorów jest zasadny, według wytycznych klinicznych w ocenianym wskazaniu stosuje się wskazane przez wnioskodawcę substancje.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania apalutamidu (APA) – Erleada w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię (mCSPC), w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, [REDACTED]

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo (PBO) – *TITAN*, opisane w publikacjach *Chi 2019* (publikacja główna, opisująca wyniki uzyskane podczas pierwszej analizy *interim* przeżycia całkowitego; oraz *Agarwal 2019* (publikacja opisująca wyniki dla punktów końcowych ocenianych przez pacjenta). Wykorzystano również informacje z doniesień konferencyjnych *Agarwal 2020* (analiza przeżycia bez progresji podczas następczej terapii w zależności od jej rodzaju), *Ozguroglu 2020* (analiza wyników w podgrupach pacjentów z chorobą wysokiego i niskiego ryzyka) i *Chi 2021* (wyniki po okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, końcowa analiza OS).

[REDACTED]

W badaniu *TITAN* uzyskano następujące wyniki:

- przeżycie całkowite (OS): w analizie *interim* (mediana okresu obserwacji 22,7 miesiąca) w grupie APA+ADT odnotowano mniej zgonów w porównaniu do grupy kontrolnej PBO+ADT: 15,8% vs 22,2%, leczenie apalutamidem skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w porównaniu do kontroli: HR = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89), p = 0,005.

- przeżycie wolne od progresji (PFS): leczenie apalutamidem skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem o 52% ryzyka progresji radiologicznej lub zgonu w porównaniu do kontroli: HR = 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60), p < 0,001. Mediana PFS w grupie APA+ADT nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 22,1 miesiące (95% CI: 18,5; 32,9). Odsetek 24-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia progresji choroby lub zgonu był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy PBO+ADT, odpowiednio 68,2% vs 47,5%.

Dodatkowe punkty końcowe

- czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTIC): leczenie apalutamidem vs. placebo (oba w skojarzeniu z ADT) prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia czasu HR = 0,39 (95% CI: 0,27; 0,56), p < 0,0001. Mediany TTIC nie zostały osiągnięte w żadnej z grup, a 24-miesięczne TTIC wyniosło 91% vs 78%, odpowiednio dla APA+ADT vs PBO+ADT;
- czasu do pogorszenia bólu: w obu grupach nie zostały osiągnięte. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami APA+ADT vs PBO+ADT w ryzyku pogorszenia bólu: HR = 0,83 (95% CI: 0,65; 1,05), p = 0,12;

Z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic między grupami dla danego punktu końcowego, zgodnie z hierarchiczną strategią testowania, kolejne punkty końcowe nie były formalnie testowane (czasu do przewlekłego stosowania opioidów, czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych (TSRE), czasu do wystąpienia oporności na kastrację)

Ocena jakości życia

Wyniki średnich różnic dla zmian od wartości wyjściowych punktów oceniających jakość życia pacjentów nie różniły się statystycznie znamiennej pomiędzy grupami.

- Progresja największej intensywności bólu: MD = -0,07 pkt. (95% CI: -0,54; 0,40), p = 0,7685,
- Wpływ progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta: MD = -0,07 pkt. (95% CI: -0,42; 0,28), p = 0,6928,
- Progresja intensywności zmęczenia: MD = 0,05 pkt. (95% CI: -0,39; 0,49), p = 0,8225,
- Wpływ progresji zmęczenia na poszczególne obszary życia pacjenta: MD = -0,02 (95% CI: -0,37; 0,33), p = 0,9101,
- Kwestionariusz FACT-P, wynik całkowity: MD = 1,77 pkt. (95% CI: -1,80; 5,34), p = 0,3313.
- Również dla poszczególnych składowych kwestionariusza (ogólna ocena funkcjonalna terapii raka [FACT-G], dobrostan fizyczny, dobrostan społeczny/rodzinny, dobrostan emocjonalny, dobrostan funkcjonalny,

dolegliwości specyficzne dla raka gruczołu krokowego [PCS], wynik oceny dolegliwości specyficznych dla raka gruczołu krokowego) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W doniesieniu konferencyjnym Chi 2021 podano, że w okresie obserwacji o medianie 44 miesiące, zgodnie z oceną całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, jakość życia pacjentów utrzymywała się w grupie APA+ADT i nie różniła się od grupy kontrolnej.

Analiza bezpieczeństwa

W obu analizowanych grupach AEs ogółem odnotowano u ponad 96% chorych. Nie stwierdzono istotnych różnic między APA+ADT vs PBO+ADT w częstości występowania AEs ogółem (96,8% vs 96,6%), AEs 3 lub 4 stopnia (42,2% vs 40,8%), jak i ciężkich AEs (19,8% vs 20,3%). U podobnego odsetka chorych w obu grupach stwierdzono także AEs prowadzące do zakończenia leczenia (8,0% vs 5,3%), jak i AEs prowadzące do zgonu (1,9% vs 3,0%).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ciężkości należały (odpowiednio w grupie APA+ADT vs PBO+ADT): uderzenia gorąca (22,7% vs 16,3%), zmęczenie (19,7% vs 16,7%), nadciśnienie tętnicze (17,7% vs 15,6%), ból pleców (17,4% vs 19,4%). Z wyjątkiem uderzeń gorąca częstość występowania tych AEs nie różniła się znamienne między grupami.

W grupie APA+ADT w porównaniu do PBO+ADT odnotowano istotnie większe ryzyko wystąpienia:

- uderzeń gorąca: 22,75 vs 16,3%, RR = 1,39 (95% CI: 1,08; 1,79), NNH = 16 (95% CI: 9; 62), p = 0,0095;
- świądu: 10,7% vs 4,6%, RR = 2,35 (95% CI: 1,48; 3,73), NNH = 17 (95% CI: 11; 34), p = 0,0003;
- wysypki uogólnionej: 6,5% vs 0,9%, RR = 6,84 (95% CI: 2,70; 17,35), NNH = 19 (95% CI: 13; 31), p < 0,0001;
- choroby niedokrwiennej serca: 4,4% vs 1,5%, RR = 2,89 (95% CI: 1,31; 6,41), NNH = 35 (95% CI: 21; 121), p = 0,0089.

W grupie APA+ADT znamienne rzadziej w porównaniu do grupy PBO+ADT odnotowano:

- przyrost masy ciała: 10,3% vs 16,9%, RR = 0,61 (95% CI: 0,45; 0,84), NNT = 16 (95% CI: 10; 41), p = 0,0022;
- niedokrwistość: 9,2% vs 13,5%, RR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,96), NNT = 24 (95% CI: 13; 204), p = 0,0287;
- ból kości: 6,5% vs 10,1%, RR = 0,65 (95% CI = 0,43; 0,98), NNT = 29 (95% CI: 15; 408), p = 0,0377.

Wśród zdarzeń o nasileniu ≥ 3 stopnia podczas terapii apalutamidem istotnie częściej obserwowano wysypkę uogólnioną, RR = 7,04 (95% CI: 1,61; 30,82), NNH = 44 (95% CI: 27; 123) p = 0,0096, natomiast znamienne rzadziej zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej we krwi RR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,68), NNT = 48 (95% CI: 29; 152), p = 0,0137. W przypadku pozostałych AEs ≥ 3 stopnia ciężkości nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi terapiami.

Wśród AEs specjalnego zainteresowania istotne statystycznie różnice częstości odnotowano dla wysypki i niedoczynności tarczycy ogółem, APA+ADT vs PBO+ADT..

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztów apalutamidu (produkt leczniczy Erleada) stosowanego w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mCSPC / mHSPC),

Porównywano oceniany apalutamid podawany z terapią supresji androgenowej z komparatorem: terapią supresji androgenowej, wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, uznaną za tożsamą z perspektywą wspólną (NFZ+pacjent). Analizę przeprowadzono techniką analizy kosztów-użyteczności.

Zgodnie z oszacowaniami AE wnioskodawcy stosowanie apalutamidu wraz z terapią supresji androgenowej (APA+ADT) niż stosowanie terapii supresji androgenowej (ADT).

Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariancie bez RSS dla porównania APA+ADT vs ADT wyniósł , natomiast w wariancie z uwzględnieniem RSS wyniósł , progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 zł).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, w perspektywie NFZ wynosi zarówno w wariancie z, jak i bez uwzględnienia RSS.

³ 155 514 zł

W związku z włączeniem do analizy klinicznej randomizowanego badania klinicznego TITAN w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (APA+ADT) nad komparatorem (PLC+ADT), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Największy wpływ na wyniki analizy, zarówno przy uwzględnieniu, jak i bez uwzględnienia RSS miało uwzględnienie: modelu Gompertza dla przeżycia wolnego od progresji, modelu gamma dla przeżycia wolnego od progresji, dyskontowania na poziomie 5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych, 10-letniego horyzontu czasowego analizy oraz minimalnej użyteczności w mHSPC.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

„Celem analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada (apalutamid) stosowanego w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC / mCSPC), [REDAKTOWANE]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), a perspektywę wspólną płatnika i pacjentów uznano za tożsamą z perspektywą NFZ z uwagi na znikome wydatki współpłacenia przez pacjentów. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2022-2023. Ponadto, wnioskuje się o refundację w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Wyniki AWB wskazują na [REDAKTOWANE]

Analiza scenariuszy skrajnych

Przy uwzględnieniu RSS wyniki analizy scenariuszy skrajnych wskazują [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego:

- w wariancie minimalnym [REDAKTOWANE]
- w wariancie maksymalnym [REDAKTOWANE].

W wariancie bez uwzględnienia RSS wyniki analizy scenariuszy [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego:

- w wariancie minimalnym [REDAKTOWANE]
- w wariancie maksymalnym [REDAKTOWANE].

Jednokierunkowe analizy wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy z perspektywy NFZ mają: scenariusz 5, który nie uwzględnia populacji zastanej (chorobowości); scenariusz 6, który nie uwzględnia wydatków na leczenie mCRPC oraz scenariusz 8, [REDAKTOWANE]

W żadnym z analizowanych scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości nie dochodzi do zmiany wnioskania.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (CADTH 2020, HAS 2020), 1 niejednoznaczna (IQWiG 2020), 1 rekomendację negatywną (SMC 2020). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści wynikające z zastosowania wnioskowanego leku w porównaniu do aktualnej praktyki leczniczej, możliwość stosowania u osób z niepowodzeniem innych terapii lub ich toksycznością, zwraca się również uwagę na wysoki koszt terapii. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak możliwości oceny technologii medycznej ze względu na brak formalnie złożonego wniosku refundacyjnego. Część agencji HTA (NICE, NCPE, AWMSG) jest w trakcie opracowywania stanowiska w zakresie refundacji wnioskowanej technologii..

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Agarwal 2019** Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, Özgüroğlu M, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Uemura H, et al. 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* 2019; 20(11):1518-1530
- Agarwal 2020** Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Gomes AJ, Given RW, Soto AR, Merseburger AS, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, Londhe A, Lopez-Gitlitz A, McCarthy SA, Mundle S, Chi KN. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by Őrst subsequent therapy (hormonal vs. taxane).
- 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.
- Bailar 1996** 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.
- Batra 2020** Batra A, Marchioni M, Hashmi A Z, Lonergan P E, Morgans A K, Nead K T, Nguyen P L, Winkvist E, Chin J L. Cognition and Depression effects of androgen receptor axis-targeted drugs in men with prostate cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2020
- Boukovała 2020** Boukovała M, Spetsieris N, Efstathiou E. An evaluation of apalutamide for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21(13):1537-1546
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Buonerba 2020** Buonerba C, Ferro M, Dolce P, Crocetto F, Verde A, Lucarelli G, Scafuri L, Facchini S, Vaia A, Marinelli A, Terracciano D, Montella L, Longo N, Imbimbo C, Mirone V, Di Lorenzo G, De Placido S, Sonpavde G. Predictors of efficacy of androgen-receptor-axis-targeted therapies in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 151
- Chen 2020** Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, Zhu S, Wang Z, Shen P, Zeng H. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10
- 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, CastrationSensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24.
- Chi 2019** Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Gomes AJPDS, Given R, Soto AJ, Merseburger AS, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, Mccarthy S, Chowdhury S. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *New Engl J Med* 2019; 381(1):13-24
- Chi 2021** Chi K N, Chowdhury S, Bjartell A, Chung B H, De Santana Gomes A J P, Given R, Soto Á J, Merseburger A S, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, Triantos S, Mundle S, McCarthy S A, Larsen J S, Sun W, Bevans K, Zhang K, Bandyopadhyay N, Agarwal N. Final analysis results from TITAN: A phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(6 SUPPL).
- Ferro 2021** Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, Dolce P, Verde A, La Civita E, Zappavigna S, de Cobelli O, Di Lorenzo G, Facchini B A, Scafuri L, Onofrio L, Porreca A, Busetto G M, Sonpavde G, Caraglia M, Klain M, Terracciano D, De Placido S, Buonerba C. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 157:103198
- Finazi 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
- 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
- Gleason 1966** Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):125–8.
- Hall 2020** Hall ME, Huelster HL, Luckenbaugh AN, Laviana AA, Keegan KA, Klaassen Z, Moses KA, Wallis CJD. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Current perspective on the evolving therapeutic landscape. *Oncotargets Ther* 2020; 13:3571-3581
- 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.
- Hoy 2020** Hoy SM. Apalutamide: A Review in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *Drugs* 2020; 80(15):1579-1585
- 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.

- 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
- 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
- Ozguroglu 2020** Ozguroglu M, Chowdhury S, Bjartell A, Uemura H, Chung BH, Agarwal N, Merseburger AS, Soto AJ, Lopez-Gitlitz A, Bhaumik A, Larsen JS, McCarthy SA, Kim N, Chi KN. Apalutamide (APA) for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) in TITAN: Outcomes in patients (pts) with low- and high-risk disease. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.87 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 6_suppl (February 20, 2020) 87-87.
- 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.
- Sathianathen 2020** Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, Howard H, Kapoor J, Lawrentschuk N, Siva S, Azad A, Tran B, Bolton D, Murphy DG. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77(3):365-372
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
- 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
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Stone 2008** Stone PC, Murphy RF, Matar HE, Almerie MQ. Measuring the individual quality of life of patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(4):390-396. doi:10.1038/pcan.2008.16
- Sweeney 2015** Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli 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 Aug 20;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26244877; PMCID: PMC4562797.
- 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: 03.12.2020 r.
- Uemura 2020** Uemura H, Koroki Y, Iwaki Y, Imanaka K, Kambara T, Lopez-Gitlitz A, Smith A, Uemura H. Skin rash following Administration of Apalutamide in Japanese patients with Advanced Prostate Cancer: An integrated analysis of the phase 3 SPARTAN and TITAN studies and a phase 1 open-label study. *BMC Urol* 2020; 20(1)
- VanderWeele 2019** VanderWeele DJ, Antonarakis ES, Carducci MA, Dreicer R, Fizazi K, Gillessen 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.
- Wang 2020** Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, Hao Z, Rodriguez R, Wang Z. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Oncol* 2020; 10
- Wang 2021** Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, Hao Z, Rodriguez R, Wang Z. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Oncol* 2020; 10
- Weiner 2019** Weiner AB, Nettey OS, Morgans AK. Management of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): an Evolving Treatment Paradigm. *Curr. Treat. Options in Oncol.* (2019) 20:69.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- APCCC 2020** Gillessen, Silke, et al. "Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2019." *European urology* 77.4 (2020): 508-547.
- 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): 12741305.
- AUA/ASTRO/SUO 2021** LOWRANCE, William, et al. Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. AUA, 2020. <https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/Advanced%20Prostate%20Cancer%20Guideline.pdf>

- CADTH 2020** CADTH Apalutamide (Erleada) for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer -Reimbursement Review https://cadth.ca/sites/default/files/pccodr/Reviews2020/10200ApalutamidemCSPC_fnRec_ChairApproved_EarlyConv_2_2Apr2020_final.pdf [dostęp: 10.05.2021 r.]
- 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. Recommendations françaises du comité de cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-sensible—actualisation 2020. Prog Urol (2020).
- 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.
- EAU/ESUR/ANM 2021** Mottet, N., et al. "EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG." Guidelines on Prostate Cancer 2021. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2021V3.pdf> [dostęp: 07.05.2021r.]
- ESMO 2020** PARKER, C., et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2020, 31.9: 1119-1134.
- HAS 2020** Haute autorité de Sante. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 10 JUIN 2020. apalutamide ERLEADA 60 mg, comprimé pelliculé Nouvelle indication. Wersja angielska: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/erleada_10062020_summary_ct18482.pdf [dostęp: 10.05.2021 r.]
- IQWIG 2020** Gemeinsamer 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> [dostęp: 07.05.2021 r.]
- NCCN 2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2021 – February 17, 2021. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459> [dostęp: 12.05.2021 r., po zalogowaniu]
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics Ireland. Apalutamid (Erleada). HTA ID: 20010. <http://www.ncpe.ie/drugs/apalutamide-erleada-hta-id-20010/> [dostęp: 07.05.2021 r.]
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management. Published: 09 May 2019. Update: 25 November 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133> [dostęp:07.05.2021 r.]
- PTOK 2013** Stelmach, A. et al., Nowotwory układu moczowo-płciowego, w: Krzakowski, M., & Warzocha, K., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok (Vol. 1). Via Medica Sp. zoo., 2013: 321-383 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-plciowego_20130301.pdf [dostęp: 14.05.2021 r.]
- PTU 2011** Polskie Towarzystwo Urologiczne. Guidelines on Prostate Cancer. Warszawa 2011.
- SMC 2020** Scottish Medicine Consortium, Statement of advice SMC2323, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5704/apalutamide-erleada-non-sub-final-dec-2020docx-for-website.pdf> [dostęp: 07.05.2021 r.]

Pozostałe publikacje

- AE Zytiga 2015** HealthQuest. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2015. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_\[octan_abirateronu\]_rak_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_[octan_abirateronu]_rak_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf)
- 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. 2018 Apr 27;19(4):1113-1118.
- Armstrong 2019** Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2019 Nov 10;37(32):2974-2986.
- BIA Erleada 2019** Kaczor MP i wsp. Erleada (apalutamid) w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c. Kraków, 2019.
- Buelens 2018** Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, Verbeke S, Villeirs G, De Man K, Rottey S, Decaestecker K, Lumen N. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naive metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. Urol Oncol. 2018 Apr;36(4):158.e13-158.e20.
- CHAARTED** Sweeney C.J. et al., Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):737-46
- Chen 2014** Chen R, Ren S; Chinese Prostate Cancer Consortium, Yiu MK, Fai NC, Cheng WS, Ian LH, Naito S, Matsuda T, Kehinde E, Kural A, Chiu JY, Umbas R, Wei Q, Shi X, Zhou L, Huang J, Huang Y, Xie L, Ma L, Yin C, Xu D, Xu K, Ye Z, Liu C, Ye D, Gao X, Fu Q, Hou J, Yuan J, He D, Pan T, Ding Q, Jin F, Shi B, Wang G, Liu X, Wang D, Shen Z, Kong X, Xu W, Deng Y, Xia H, Cohen AN, Gao X, Xu C, Sun Y. Prostate cancer in Asia: A collaborative report. Asian J Urol. 2014 Oct;1(1):15-29.
- Chi 2019** Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Gomes AJPDS, Given R, Soto AJ, Merseburger AS, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, Mccarthy S, Chowdhury S. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. New Engl J Med 2019; 381(1):13-24
- ChPL Erleada** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada (04.2021) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada> [dostęp: 12.05.2021 r.]

- 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.
- DGL 01/12/2020** Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2020 r. opublikowany w związku z § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, oraz § 28 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 180/2019/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostępny pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7861.html>
- DGL 28/06/2019** Komunikat DGL dotyczący informacji o wiekości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r. Dostępny pod adresem: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html>
- DGL 31/03/2021** Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2021 r. opublikowany w związku z § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, oraz § 28 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 180/2019/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
- Fizazi 2019** Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Ozguroglu M, Ye D, Feyereabend 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
- Glass 2003** GLASS, Tracy R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *The Journal of urology*, 2003, 169.1: 164-169. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64059-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64059-1) [dostęp: 12.05.2021 r.]
- Gravis 2015** Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Culine S, Mourey L, Beuzeboc P, Habibian M, Oudard S, Fizazi K; GETUG. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):256-62.
- Hussain 2006** Hussain, M., et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*, 2006. 24: 3984.
- Iacovelli 2018** Iacovelli R, Ciccarese C, Mosillo C, Bimbatti D, Fantinel E, Stefani L, Simbolo M, Romano M, Mazzarotto R, Brunelli M, Bria E, Scarpa A, Lawlor RT, Artibani W, Tortora G. Comparison Between Prognostic Classifications in De Novo Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. *Target Oncol.* 2018 Oct;13(5):649-655.
- Inamura 2018** Inamura K. Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification. *Oncotarget*, 2018, vol. 9 (No. 18), pp: 14723-14737
- James 2016** James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de Bono J, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1163-77.
- KRN 2020** Wojciechowska, U., Didkowska, J., Michalek, I., Olasek, P., & Ciuba, A.. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy, 2020, http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf [dostęp: 11.05.2021 r.]
- Marteanu 2014** Marteanu F, Gimonet G, Gabriel S, Dinet 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.
- 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
- MZ 18/02/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
- NFZ 162/2020/DGL** Zarządzenie Nr 162/2020/DGL z dnia 16.10.2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NFZ 180/2019/DGL** Zarządzenie Nr 180/2019/DGL z dnia 31.12.2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
- NFZ 2019** Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka Świadczenia wg JGP. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 12.05.2021 r.]

- Parker 2018** Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, Ritchie AWS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Dearnaley DP, Gillessen S, Gilson C, Jones RJ, Langley RE, Malik ZI, Mason MD, Matheson D, Millman R, Russell JM, Thalmann GN, Amos CL, Alonzi R, Bahl A, Birtle A, Din O, Douis H, Eswar C, Gale J, Gannon MR, Jonnada S, Khaksar S, Lester JF, O'Sullivan JM, Par kh OA, Pedley ID, Pudney DM, Sheehan DJ, Srihari NN, Tran ATH, Parmar MKB, Sydes MR; Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366.
- Sung 2020** Sung W.W. et al., A cost-effectiveness analysis of systemic therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol* 2020; 31:S1326
- Sweeney 2015** Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli 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 Aug 20;373(8):737-46.
- URNFZ 5/2021** Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
- 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

15. Załączniki

Zał.1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Erleada (apalutamid) stosowanego w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, [REDACTED]

[REDACTED], Aestimo, Kraków, 2021, wersja 1.1;

Zał.2. Analiza kliniczna dla leku Erleada (apalutamid) stosowanego w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, [REDACTED]

[REDACTED], Aestimo, Kraków, 2021, wersja

1.1;

Zał.3. Analiza ekonomiczna dla leku Erleada (apalutamid) stosowanego w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, [REDACTED]

[REDACTED], Aestimo, Kraków, 2021, wersja 1.1;

Zał.4. Analiza wpływu na budżet płatnika dla leku Erleada (apalutamid) stosowanego w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, [REDACTED]

[REDACTED], Aestimo, Kraków, 2021, wersja 1.1;

Zał.5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Erleada (apalutamid) stosowanego w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, [REDACTED]

[REDACTED], Aestimo, Kraków, 2021., wersja 1.1.