



IGNORANTIA NOCET

# Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 15.04.2022 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

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

## **Michał Jachimowicz**

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

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

15 kwietnia 2022 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.10.2022.TG.2 z dnia 25 marca 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 27 października 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

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

**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.









---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>13</b>
3.1. Populacja docelowa .....	13
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	13
3.3. Etiologia i patogeneza .....	14
3.4. Rozpoznawanie.....	15
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	17
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	17
3.5.2. Rokowanie i powikłania .....	19
3.5.3. Ocena stopnia złośliwości i zaawansowania choroby .....	20
3.5.4. Monitorowanie postępów choroby .....	21
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	22
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	24
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	24
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	39
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza .....	40
<b>4. Interwencja – enzalutamid .....</b>	<b>43</b>

---

---

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania enzalutamidu.....	46
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	46
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT .....	52
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>53</b>
<b>6. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>62</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>65</b>
1.1. Kierunki analiz – PICOS.....	66
7.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	68
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>69</b>
8.1.  .....	69
8.1.1.  .....	70
8.1.2.  .....	72
8.1.3.  .....	75
8.1.4.  .....	77
8.1.5.  .....	79
8.1.6.  .....	81
8.1.7.  .....	84
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>87</b>
<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>88</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>89</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABI	abirateron
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprivacją androgenów
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APA	apalutamid
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUA	ang. <i>American Urological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsza terapia wspomagająca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
CSPC	ang. <i>castration-sensitive prostate cancer</i> – rak prostaty wrażliwy na kastrację
CTIBL	ang. <i>cancer treatment-induced bone loss</i> – utrata masy kostnej spowodowana terapią przeciwnowotworową
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DOC	docetaksel
DRE	ang. <i>digital rectal examination</i> – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego
EANM	ang. <i>European Association of Nuclear Medicine</i> – Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ESTRO	ang. <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
ESUR	ang. <i>European Society of Urogenital Radiology</i> – Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

Skrót	Rozwinięcie
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HDV	ang. <i>high disease volume</i> – choroba o dużej objętości
HRQL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> – czas protrombinowy
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDV	ang. <i>low disease volume</i> – choroba o małej objętości
LHRH/GnRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący / ang. <i>gonadotrophin releasing hormone</i> – gonadoliberyna
mCNPC	ang. <i>metastatic castration-naive prostate cancer</i> – niepoddany kastracji rak gruczołu krokowego z przerzutami
mCSPC	ang. <i>castration-sensitive prostate cancer</i> – rak prostaty wrażliwy na kastrację z przerzutami
mCRPC	ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
mHNPC	ang. <i>metastatic hormone-naive prostate cancer</i> – dotychczas nieleczony hormonalnie rak gruczołu krokowego z przerzutami
mHSPC	ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami
mpMRI	ang. <i>multiparametric-magnetic resonance imaging</i> – wieloparametrowy rezonans magnetyczny
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PACE	ang. <i>Patient and Clinician Engagement</i> - Grupa pacjentów i klinicystów wyrażająca stanowisko w procesie oceny leku przez SMC
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół tylnej, odwracalnej encefalopatii
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RDT	radioterapia

Skrót	Rozwinięcie
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
SEOM	ang. <i>The Spanish Society of Medical Oncology</i> – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SIORG	ang. <i>International Society of Geriatric Oncology</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SSE	ang. <i>symptomatic skeletal events</i> – zdarzenia związane z układem kostnym
TNM	ang. <i>Tumor, Lymph Nodes, Metastasis</i> – guz, węzły chłonne, przerzuty; klasyfikacja zaawansowania nowotworów
TRUS	ang. <i>transrectal ultrasonography</i> – ultrasonografia przezodbytnicza
TURP	ang. <i>transurethral resection of the prostate</i> – przezcewkowa resekcja stercza
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

## Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

<b>POPULACJA</b>	Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.
<b>INTERWENCJA</b>	Enzalutamid stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi™</i> : Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).  Enzalutamid jest silnym inhibitorem szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid blokuje wiązanie androgenów do receptora androgenowego, przez co nie pozwala na przemieszczanie się aktywnego receptora do jądra komórkowego i jego wiązanie z DNA. Działanie to przyczynia się do ograniczenia wzrostu komórek nowotworowych, może powodować ich śmierć, a co za tym idzie, regresję nowotworu. Opisane działanie enzalutamidu jest obserwowane także w sytuacji nadekspresji receptorów androgenowych oraz w przypadku raka prostaty opornego na terapię antyandrogenami.
<b>NIEZASPOKOJONA POTRZEBA LECZNICZA</b>	Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów dotykających mężczyzn. Choroba ta w znaczący sposób obniża jakość życia chorego. Zalecane ścieżki terapeutyczne obejmują stosowanie terapii deprawacją androgenów, chemio- bądź radioterapii oraz leczenia ukierunkowanego na szlak receptora androgenowego. Najpowszechniej stosowaną metodą leczenia mHSPC jest ADT. Chemioterapia docetakselem jest kolejną wybraną często opcją terapeutyczną, należy jednak mieć na uwadze, że wysoka toksyczność chemioterapii oddziałuje negatywnie na ogólny stan chorego. Z kolei stosowanie radioterapii ograniczone jest jedynie do subpopulacji chorych na mHSPC z małą objętością choroby. Rekomendowany przez zagraniczne organizacje octan abirateronu oraz apalutamid nie są objęte refundacją w Polsce.  Biorąc pod uwagę częstość występowania raka gruczołu krokowego oraz ograniczenia związane z dostępnymi w Polsce formami terapii można wnioskować o istnieniu niezaspokojonej potrzeby leczniczej i konieczności rozszerzenia opcji terapeutycznych w mHSPC.
<b>KOMPARATOR</b>	Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi leczenia hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami standardem jest:



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zastosowanie ADT (ang. <i>androgen deprivation therapy</i>, terapia deprivacją androgenów) w skojarzeniu z agonistami/antagonistami LHRH (ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i>, hormon uwalniający hormon luteinizujący);</li> <li>• kontynuacja ADT w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną na szlak receptora androgenowego: octanem abirateronu + prednizonem lub apalutamidem lub enzalutamidem;</li> <li>• kontynuacja ADT w skojarzeniu z docetakselem;</li> <li>• radioterapia w skojarzeniu z ADT – zalecana u chorych z małą objętością choroby (ang. <i>low volume</i>) wg kryteriów <i>CHAARTED</i>.</li> </ul> <div style="background-color: black; height: 40px; width: 100%;"></div> <p>Biorąc pod uwagę wytyczne dotyczące leczenia mHSPC, praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>terapia deprivacją androgenów (ADT):</b> goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degareliks;</li> <li>• <b>docetaksel (DOC);</b></li> <li>• <b>radioterapia (RDT)</b> – w populacji chorobą o małej objętości.</li> </ul>
<p><b>PUNKTY KOŃCOWE</b></p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>• progresja, odpowiedź PSA;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryterium RECIST 1.1.;</li> <li>• zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;</li> <li>• zdarzenia związane z układem kostnym;</li> <li>• oporność na kastrację;</li> <li>• ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p><b>METODYKA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).<sup>1</sup></li> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania jednoramienne.</li> </ul>

<sup>1</sup> kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

---

## 2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

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

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Xtandi™ jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprivacją androgenów;
- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. *castration-resistant prostate cancer*, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn;
- leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- leczeniu opornego CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby [ChPL Xtandi™].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn. Wnioskowana populacja obejmuje jedno ze wskazań rejestracyjnych dla produktu leczniczego Xtandi™. Pozostałe wskazania są refundowane ze środków publicznych w ramach Programu Lekowego B.56. Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak gruczołu krokowego to najczęściej występujący nowotwór w krajach Europy Zachodniej i wiodąca przyczyna zgonów w światowej populacji mężczyzn.

Chorzy z chorobą ograniczoną do narządu po leczeniu chirurgicznym (prostatektomia) bądź radioterapią doświadczają często rozsiewu nowotworu poza gruczoł krokowy. U części chorych diagnozuje się obecność przerzutów *de novo*, bez wcześniejszej diagnozy o nieprzerzutowym raku prostaty. Pomimo różnego czasu wystąpienia przerzutów we wspomnianych grupach, chorych tych określa się zbiorczo jako reagujących na kastrację

chirurgiczną lub farmakologiczną, zaś choroba określana jest jako hormonozależny rak gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*). mHSPC jest stanem poprzedzającym wystąpienie oporności na kastrację (mCRPC, ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*), charakteryzującej się niekorzystnymi rokowaniami i wysoką śmiertelnością [Cattrini 2019].

Od roku 1941, w którym odkryto, że obniżenie stężenia testosteronu poprzez orchidektomię bądź iniekcje estrogenu zmniejsza nasilenie choroby u chorych z mHSPC, terapia deprivacją androgenów (ADT) stała się wiodącym sposobem leczenia zaawansowanego miejscowo raka gruczołu krokowego wrażliwego na działanie hormonów [Pham 2016].

Rak gruczołu krokowego jest w Polsce pierwszym co do częstości występowania nowotworem dotykającym męską część populacji (wg raportu KRN z 2018 roku stanowił 19,6% wszystkich rozpoznanych nowotworów, drugim co do częstości jest rak oskrzela i płuca stanowiący 16,1% przypadków) [KRN].

Najczęściej występującym nowotworem gruczołu krokowego jest rak gruczołowy, wywodzący się zazwyczaj z nabłonka obwodowej części gruczołu. Rzadziej występujące typy nowotworu to rak z nabłonka przejściowego, guzy neuroendokrynne, mięsaki i chłoniaki [KRN].

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami może być sklasyfikowany – w zależności od ilości oraz rozległości przerzutów – jako choroba o małej bądź dużej objętości (ang. LDV – *low disease volume* – choroba o małej objętości, HDV – *high disease volume* – choroba o dużej objętości). Zgodnie z kryteriami *CHAARTED* wyznacznikiem choroby o dużej objętości jest obecność przerzutów obejmujących narządy wewnętrzne, lub – przy ich braku – występowanie co najmniej 4 zmian kostnych, z których przynajmniej 1 musi lokalizować się w kośćcu poza kręgosłupem i miednicą [Armstrong 2019]. mHSPC może być także klasyfikowany jako nowotwór wysokiego/niskiego ryzyka. Czynniki decydujące o zaklasyfikowaniu nowotworu jako choroby wysokiego ryzyka to: wynik w skali Gleasona  $\geq 8$ , obecność co najmniej 3 przerzutów do kości oraz obecność mierzalnych przerzutów trzewnych [Fizazi 2017].

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia i przebieg naturalny raka gruczołu krokowego nie są do końca poznane.

Najważniejsze czynniki ryzyka rozwoju raka prostaty obejmują wiek – po 65. roku życia – oraz uwarunkowania genetyczne – około 9% zachorowań jest klasyfikowanych jako dziedziczne (nowotwór występujący u co najmniej 3 krewnych pierwszej linii lub u co najmniej 2 krewnych w wieku nie przekraczającym 55 lat) [PTOK 2013]. Inne potencjalne czynniki zwiększające ryzyko zachorowania to duże spożycie alkoholu oraz nieprawidłowe nawyki żywieniowe – dieta bogata w tłuszcze nasycone oraz tłuszcze pochodzenia zwierzęcego podnosi prawdopodobieństwo zachorowania na raka prostaty. Zarówno częstość występowania, jak i śmiertelność (nawet zmodyfikowana o czynniki związane z dostępnością opieki medycznej) w wyniku raka prostaty jest wyższa u mężczyzn pochodzenia afroamerykańskiego niż u przedstawicieli rasy białej [PDQ®].

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) definiowany jest jako nowotwór u chorego, który:

- nie otrzymał jeszcze terapii hormonalnej lub
- pozytywnie reaguje na wdrożone leczenie hormonalne,

i stanowi około 5% rozpoznawanych przypadków raka prostaty [PDQ®].

Obecnie brak jest dowodów naukowych pozwalających powiązać stosowanie jakichkolwiek środków zapobiegawczych ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia nowotworu gruczołu krokowego [PTU 2019].

### 3.4. Rozpoznawanie

Wczesne stadia rozwoju raka gruczołu krokowego zazwyczaj nie dają objawów klinicznych. Część chorych zgłasza dolegliwości ze strony dróg moczowych, jednakże najczęściej są one skutkiem towarzyszącego chorobie łagodnego rozrostu prostaty. W niektórych przypadkach pierwsze kliniczne objawy raka gruczołu krokowego stanowią pochodzące od przerzutów bóle kostne [PTU 2019]. Jednakże, pomimo bezobjawowego lub skąpoobjawowego początku choroby oraz częstego jej występowania w populacji męskiej PTU nie zaleca ogólnopopulacyjnych badań przesiewowych w celu wykrycia nowotworu. Strategia wczesnego wykrycia raka gruczołu krokowego powinna być zindywidualizowana i skierowana do mężczyzn o ugruntowanej wiedzy medycznej na temat choroby, w dobrym stanie ogólnym oraz z szacowaną długością życia >10-15 lat. Istnieje małe prawdopodobieństwo, że osoby z szacowaną długością życia <15 lat odniosą korzyść z badań przesiewowych [PTU 2019].

Diagnozowanie raka gruczołu krokowego odbywa się w oparciu o:

- badanie palcem przez odbytnicę (DRE, ang. *digital rectal examination*), które jednak cechuje się ograniczoną wartością diagnostyczną, w dużej mierze zależną od doświadczenia lekarza prowadzącego badanie;
- wyniki badań histopatologicznych materiału uzyskanego podczas biopsji przezodbytnicznej stercza wykonanej pod kontrolą ultrasonografii przezodbytnicznej (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*);
- oznaczenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) [PTU 2019].

Prawidłowe wartości PSA w surowicy mieszczą się w zakresie stężeń od 0 do 4 ng/ml, wzrost stężenia PSA może sugerować występowanie nowotworu, należy jednak mieć na uwadze, że około ¼ chorych z podwyższonym stężeniem PSA nie ma raka, a u około 20% chorych z potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego stężenie PSA mieści się w granicach normy [KRN].

Wytyczne ESMO 2020 w celu rozpoznania raka prostaty sugerują wykonanie wieloparametrowego rezonansu magnetycznego (mpMRI, ang. *multiparametric-magnetic resonance imaging*) przed biopsją prostaty [ESMO 2020]. W przypadku pozytywnego wyniku mpMRI (tzn. wynik w skali PI-RADS  $\geq 3$ ) uzasadnionym jest wykonanie zarówno celowanej, jak i systematycznej biopsji stercza, natomiast w przypadku negatywnego wyniku mpMRI (tzn. wynik w skali PI-RADS  $\leq 2$ ) oraz u chorych z niskim ryzykiem wystąpienia raka stercza istnieje opcja zaniechania wykonywania biopsji, ale wyłącznie za zgodą i po bardzo szczegółowej rozmowie z chorym [PTU 2019].

Ostateczne rozpoznanie stawia się na podstawie obecności gruczolakoraka w wycinkach stercza pobranych metodą biopsji rdzeniowej lub w preparatach pooperacyjnych z przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego (TURP, ang. *transurethral resection of bladder tumor*) lub z adenomektomii wykonanych z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Badania histopatologiczne rdzeni tkankowych pozwala na określenie stopnia histopatologicznej złośliwości guza i zasięgu nowotworu [PTU 2019].

U mężczyzn z objawami klinicznymi decyzja o wykonaniu biopsji stercza powinna być podjęta na podstawie testu PSA i badania przezodbytniczego [PTU 2019].

Lekarze powinni ocenić stopień i rozległość przerzutów za pomocą konwencjonalnego obrazowania u chorych z nowo rozpoznanym mHSPC. Obecność i zasięg choroby z



przerzutami odgrywa kluczową rolę w określeniu, jaka i czy którakolwiek terapia będzie korzystna. Ponadto konieczna jest klasyfikacja choroby pod względem wystąpienia przerzutów *de novo* lub w stadium progresji po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia. Badania nad terapią systemową wykazały, że rozległość choroby przerzutowej wpływa na odpowiedź. Przed rozpoczęciem leczenia należy zatem ocenić obecność choroby przerzutowej, jej rozległość i dokładną lokalizację [AUA 2020].

Decyzja o konieczności kontynuowania diagnostyki zależy od tego, jakie opcje leczenia są aktualnie dostępne dla chorego biorąc pod uwagę oczekiwaną długość życia chorego. Należy unikać procedur diagnostycznych, które nie wpływają na decyzję o leczeniu [EAU 2020].

## **3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

### **3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny**

Objawy raka gruczołu krokowego przez długi czas przypominają dolegliwości charakterystyczne dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego tj. częstomocz, nykturia, naglące parcie na mocz, uczucie niepełnego wypróżnienia po oddaniu moczu, oddawanie moczu wąskim strumieniem, krwinkomocz [Wysocki 2014].

W przypadku chorych z rakiem prostaty w wieku <65 r.ż. chorobami współistniejącymi najczęściej są: nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, niedokrwistość, zapalenie stawów, przewlekła choroba nerek, depresja, przewlekła obturacyjna choroba płuc i niewydolność serca. W przypadku chorych >65 lat chorobami współistniejącymi najczęściej są: nadciśnienie, hiperlipidemia, choroba niedokrwienna serca, niedokrwistość, cukrzyca, zapalenie stawów, przewlekła choroba nerek, zaćma, niewydolność serca i przewlekła obturacyjna choroba płuc [ASCO 2018].

#### **Przebieg naturalny**

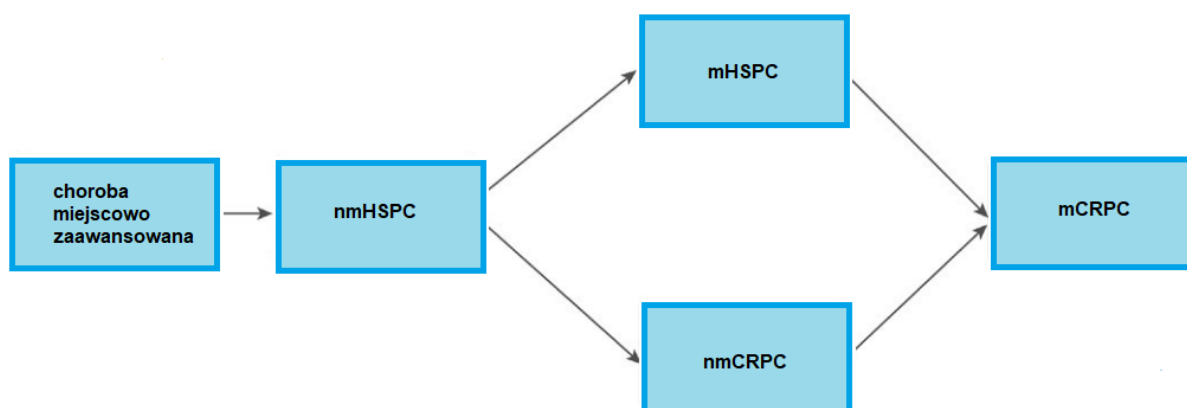
Rak prostaty w większości przypadków powstaje w strefie obwodowej gruczołu krokowego i ma charakter wielogniskowy. W historii naturalnej raka prostaty można wyróżnić kilka etapów:

- powstanie zmiany przednowotworowej;
- uformowanie pierwotnego ogniska, umiejscowionego zwykle w strefie obwodowej stercza;

- objęcie większego obszaru stercza przez nowotwór;
- naciekanie pozasterczowe;
- szerzenie się raka drogą naczyń chłonnych z tworzeniem przerzutów w węzłach chłonnych oraz szerzenie się drogą naczyń krwionośnych z tworzeniem przerzutów odległych, umiejscowionych głównie w kościach [Szymański 2011].

Poszczególne stadia kliniczne rozwoju raka gruczołu krokowego są płynne i ciężko jest wyodrębnić moment przejścia z jednego etapu do kolejnego. Zakłada się, że przebieg choroby obejmuje stadia od choroby występującej miejscowo do formy przerzutowej, odpornej na kastrację.

**Rysunek 1. Stadia kliniczne przebiegu raka prostaty.**



nmHSPC (ang. *non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego bez przerzutów, mHSPC (ang. *hormone-sensitive prostate cancer*) – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami, nmCRPC (ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*) – odporny na kastrację rak prostaty bez przerzutów, mCRPC (*metastatic castration-resistant prostate cancer*) – odporny na kastrację rak prostaty z przerzutami

Źródło: opracowanie własne na podstawie [Crawford 2020].

U chorych z mHSPC leczonych terapią deprivacji androgenów obserwuje się progresję do mCRPC w ciągu około 11,7-15 miesięcy. Zmiana typu nowotworu na odporny na kastrację znacznie pogarsza rokowania [Crawford 2020].

Rak gruczołu krokowego we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie wywołuje objawów klinicznych. Niekiedy pierwszym symptomem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty. Jednym z najczęstszych objawów raka prostaty jest paraliż, związany z

przerzutami do rdzenia kręgowego [PTOK 2013]. W miarę powiększania się guza może dochodzić do zastoju moczu w pęcherzu, a następnie do wodonercza i niewydolności nerek [Wysocki 2014]. W momencie pojawienia się objawów choroby zazwyczaj jest już za późno aby ją wyleczyć [Carlsson 2020].

Niemal wszyscy chorzy z zaawansowanym rakiem prostaty z upływem czasu ostatecznie przestają reagować na blokadę androgenową, rozwijając przerzuty z progresją raka gruczołu krokowego [Moul 2012].

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

Wielkość i miejsce przerzutów są istotnymi czynnikami wpływającymi na rokowanie i dobór leczenia [AUA 2020].

Na rokowania wpływają również czynniki zależne od chorego lub od nowotworu. Do czynników zależnych od chorego zaliczamy wiek i ogólny stan zdrowia mężczyzny. Czynnikiem zależnym od nowotworu, wpływającym istotnie na prognozy dotyczące przeżycia to przede wszystkim tempo wzrostu stężenia PSA w ciągu roku poprzedzającego rozpoznanie – szybki i znaczący przyrost stężenia jest związany ze zwiększoną umieralnością na raka gruczołu krokowego [Crook 2013].

Badania przesiewowe PSA mogą prowadzić do nadmiernego rozpoznania (ang. *overdiagnosis*) czyli rozpoznania wolno rozwijającego się raka prostaty, co może skutkować zbędnym leczeniem chorego. Nadmierne leczenie nie przynosi żadnych lub prawie żadnych korzyści w zakresie zmniejszenia śmiertelności, a prowadzi do długotrwanie utrzymujących się działań niepożądanych, w szczególności zaburzeń ze strony układu moczowego i zaburzeń erekcji. Wiele lat po leczeniu radykalną prostatektomią lub radioterapią z powodu raka gruczołu krokowego o korzystnym rokowaniu, u znacznego odsetka mężczyzn nadal utrzymuje się istotne pogorszenie w jednej lub wielu domenach czynnościowych: funkcji seksualnych, czynności układu moczowego (nietrzymanie moczu) i czynności jelit [Carlsson 2020].

Badanie przesiewowe PSA może istotnie zmniejszyć ryzyko zgonu z powodu raka prostaty, ale wiąże się również z możliwością wystąpienia zaburzeń czynności układu moczowego, trawiennego oraz seksualnych, wynikających ze stosowanego leczenia podjętego po postawieniu „nadmiarowej” diagnozy. Zjawisko to odnosi się do nowotworów nieistotnych

klinicznie, czyli takich, które nigdy nie stałyby się przyczyną powikłań lub zgonu [Carlsson 2020]. Z tej przyczyny większość towarzystw naukowych nie zaleca rutynowych testów przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego [KRN].

W stadium zaawansowanym raka gruczołu krokowego najczęściej występują dolegliwości bólowe w okolicy kręgosłupa lędźwiowego, objawy ucisku rdzenia kręgowego, postępująca utrata masy ciała, narastające objawy związane z oddawaniem moczu oraz inne dolegliwości [Wysocki 2014].

Istnieją doniesienia pozwalające stwierdzić, że do czynników pogarszających rokowania dotyczące przeżycia całkowitego w przypadku chorych z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wyłącznie terapią deprivacji androgenów zaliczają się:

- duża objętość choroby;
- stwierdzona obecność przerzutów *de novo* [Kyriakopoulos 2018];
- krótki czas do wystąpienia oporności na kastrację [Crawford 2020].

### 3.5.3. Ocena stopnia złośliwości i zaawansowania choroby

Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego raka gruczołu krokowego odbywa się poprzez ocenę trzech parametrów:

- T – wielkości guza pierwotnego (obejmuje stan TX oznaczający brak możliwości oceny guza pierwotnego, oraz 5 stadiów rozwoju – od T0 – brak obecności guza pierwotnego, po T4 – guza nieruchomego bądź naciekającego okoliczne tkanki inne niż pęcherzyki nasienne);
- N – obecności (lub braku) przerzutów w węzłach chłonnych,
- M – obecności (lub braku) przerzutów odległych [UICC 2017].

Złośliwość raka gruczołu krokowego oceniana jest w skali Gleasona, którą stanowi suma dwóch stopni złośliwości dominujących w materiale pochodzącym z biopsji, oznaczonych w zakresie od 1 do 5. Wynik poniżej 6 odpowiada złośliwości małej, 6-7 – umiarkowanej, a powyżej 7 – złośliwości dużej [PTOK 2013].

Do oceny stopnia złośliwości nowotworu stosowane jest także skala ISUP (ang. *International Society of Urological Pathology*), która ogranicza liczbę możliwych stopni do pięciu. Zastosowanie skali ISUP pozwala na spójną ocenę raka gruczołu krokowego i innych typów

nowotworów, eliminację anomalii sprawiającej, że najwyżej zróżnicowane nowotwory gruczołu krokowego mają ocenę 6 w skali Gleasona oraz jednoznaczne rozróżnienie pomiędzy wynikiem w skali Gleasona 7(3+4) a 7(4+3). [EAU 2021]

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

**Tabela 1.**  
**Skala Gleasona vs skala ISUP**

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

### 3.5.4. Monitorowanie postępów choroby

Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami opiera się przede wszystkim na terapii deprywacji androgenów (ADT). Kontrolowanie postępów choroby polega w dużej mierze na ocenie stężenia PSA i jego zmian w czasie. Wartości wskazujące na możliwe nasilenie choroby powinny być wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki obrazowej bądź biopsji [KRN].

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Urologicznego, chorzy powinni być poddawani ocenie po 3-6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. U chorych M1 zaleca się kontrolę obejmującą badanie przezodbytnicze, oznaczenie stężenia PSA, hemoglobiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej oraz testosteronu. W trakcie wizyt kontrolnych zalecane jest także każdorazowe zbieranie wywiadu w kierunku ewentualnego występowania objawów ucisku na rdzeń kręgowy [PTU 2019].

Ważnym aspektem monitorowania postępów choroby jest obserwacja ukierunkowana na działania niepożądane wynikające ze stosowanej terapii. Chorzy poddani długotrwałej hormonoterapii powinni być regularnie poddawani ocenie gęstości mineralnej kości oraz

monitorowani pod kątem ryzyka wystąpienia chorób metabolicznych i chorób układu krążenia, towarzyszących często nowotworom gruczołu krokowego [KRN].

### Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Za punkty końcowe istotne w analizowanej w raporcie populacji chorych uznano:

- progresję choroby lub zgon;
- przeżycie całkowite (OS);
- progresję PSA;
- odpowiedź PSA;
- odpowiedź na leczenie wg. RECIST 1.1.;
- pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;
- zdarzenia związane z układem kostnym (SSE);
- oporność na kastrację;
- jakość życia;
- progresję bólu;
- profil bezpieczeństwa.

## 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak gruczołu krokowego jest pierwszym co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn [KRN]. Wykrywalność raka prostaty systematycznie rośnie, głównie dzięki zwiększeniu popularności badań oznaczających stężenie PSA w surowicy. Tempo zapadalności wzrasta o około 2,5% rocznie, jednakże umieralność rośnie w mniejszym tempie, prawdopodobnie dzięki wykrywaniu nowotworu w stadium bezobjawowym oraz coraz skuteczniejszym metodom leczenia [PTOK 2013, PDQ®]. Szacowane prawdopodobieństwo zachorowania na raka gruczołu krokowego wynosi 11,6%, natomiast szacowane ryzyko zgonu z jego powodu to 2,4% [PDQ®]. **Zgodnie z szacowanymi danymi na 2020 rok przedstawionymi w raporcie ESMO, wskaźnik śmiertelności (ang. *mortality*) w przypadku raka prostaty w Unii Europejskiej wyniesie 10,0 na 100 000, co oznacza spadek o 7,1% od 2015 roku. Równocześnie w raporcie zwrócono uwagę, że w przeciwieństwie do innych krajów europejskich, wskaźnik śmiertelności w Polsce wykazuje tendencję wzrostową. Polska jest jedynym krajem w Unii Europejskiej, w którym od 5 lat obserwuje się wzrost śmiertelności o 18% [Carioli 2020].**

Zmiany demograficzne dotyczące starzenia się społeczeństw powodują, że zwiększa się populacja mężczyzn po 65. roku życia. Szacuje się, że w USA liczba mężczyzn w wieku powyżej 65 lat, ze zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego wzrośnie w ciągu 15 lat (2015-2030) o 70%. Podobnego zjawiska można oczekiwać w populacji europejskiej [Skiba 2015].

### Zachorowania i zgony z powodu raka prostaty w Polsce

Dane Krajowego Rejestru Nowotworów mówią o 16 414 zachorowaniach i 5 574 zgonach z powodu raka gruczołu krokowego w Polsce w roku 2018. Z kolei prognozowana liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce w 2020 roku wynosi 19 050 [KRN, Wojciechowska 2020].

Większa część zachorowań i zgonów spowodowanych rakiem gruczołu krokowego w Polsce dotyczy mężczyzn po 65. roku życia, tylko 1% dotyczył mężczyzn w wieku poniżej 44 lat. Prognozy przedstawione przez Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie mówią, że w roku 2025 można oczekiwać 5020 zachorowań na raka gruczołu krokowego w grupie mężczyzn w wieku od 45 do 64 lat i 17308 zachorowań w grupie mężczyzn starszych niż 65 lat. Z kolei przewidywania dotyczące liczby zgonów w powodu raka prostaty mówią o 505 przypadkach w populacji 45-65 lat i 7069 zgonach w grupie mężczyzn w wieku powyżej 65 lat [Didkowska 2009].

### Chorobowość na raka gruczołu krokowego w Polsce

Zgodnie z danymi *Mapy Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii* oszacowana chorobowość na raka gruczołu krokowego w Polsce na dzień 31.12.2016 r.<sup>2</sup> wyniosła 147,1 tys. chorych (wskaźnik chorobowości wyniósł 0,1 tys. w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców) [MPZ 2018].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Xtandi™] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

### Obciążenie chorobą

---

<sup>2</sup> Chorobowość rejestrowaną oszacowano na dzień 31.12.2016 r. Za chorych w tym dniu uznano wszystkich pacjentów, zaklasyfikowanych jako nowe przypadki zachorowania w publicznym systemie opieki zdrowotnej od 2009 roku (na podstawie zawartych wyżej reguł klasyfikacyjnych) i u których nie stwierdzono zgonu do 31.12.2016 r.



Rak gruczołu krokowego w istotny sposób obniża jakość życia osoby chorej, powodując obciążenia natury fizycznej i psychicznej zarówno u samego chorego, jak i najbliższych mu osób. Z tej przyczyny bardzo ważne jest zapewnienie opieki całościowej, składającej się nie tylko z terapii ukierunkowanej *stricte* na nowotwór, ale także ze wsparcia psychologicznego. Istotne jest także poznanie preferencji chorego co do metody leczenia, i w miarę możliwości uwzględnienie ich w trakcie przygotowywania optymalnej dla konkretnej osoby opcji terapeutycznej [PTU 2019].

Rak gruczołu krokowego zaburza funkcje układu moczowo – płciowego, wpływając m.in. na częstość oddawania moczu i zaburzenia erekcji. Problemy te ze względu na intymny i krępujący charakter wpływają w znaczny sposób na pogorszenie stanu psychicznego osoby chorej, mogą także być przyczyną rozwoju zaburzeń depresyjnych [Zaręba 2016].

Towarzyszące nowotworowi zmęczenie fizyczne i ból powoduje postępujące wycofywanie się społeczne chorych. Podjęte leczenie wiąże się z koniecznością regularnego wykonywania badań, hospitalizacji, czy – w przypadku rodzin sprawujących opiekę nad chorym – przeorganizowania życia osobistego i zawodowego, co wpływa na obniżenie zarówno jakości życia, jak i statusu ekonomicznego osoby chorej oraz jej najbliższych [Skiba 2015].

Ważną kwestią oddziałującą na subiektywną ocenę jakości życia dokonywaną przez chorego jest obciążenie terapią – zwłaszcza w zakresie możliwych działań niepożądanych wynikających ze stosowanego leczenia, oraz występowanie chorób współistniejących z rakiem gruczołu krokowego [Zaręba 2016].

### **3.7. Aktualne postępowanie medyczne**

#### **3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce**

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na mHSCP. Populacja to obejmuje chorych, którzy uprzednio nie stosowali terapii ADT lub stosowali terapię ADT przez określony czas, u których nie rozwinęła się oporność na ADT. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale uwzględniono także wytyczne dla chorych na mHNPC (ang. *metastatic hormone-naive prostate cancer* – dotychczas nieleczonej hormonalnie rak gruczołu krokowego z przerzutami) oraz mCNPC



(ang. *metastatic castration-naive prostate cancer* – dotychczas niepoddany kastracji rak gruczołu krokowego z przerzutami).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na mHSCP<sup>3</sup>. Na stronach polskich organizacji zajmujących się terapią chorych na raka gruczołu krokowego (PTU (Polskie Towarzystwo Urologiczne), PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)) nie odnaleziono odrębnie opracowanych wytycznych dotyczących analizowanej populacji chorych. Na stronie PTU odnaleziono jedynie informacje wskazujące, iż organizacja ta przyjęła wytyczne opracowane przez Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne. Jednakże, odnaleziono dokument opracowany przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii oraz Fundację Ekspertów dla Zdrowia zawierający m.in. zalecenia PTU dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie raka gruczołu krokowego. Opisano je w niniejszym rozdziale [PTU 2019]. Zalecenia te zostały opracowane na podstawie wytycznych EAU z 2019 roku. W niniejszym rozdziale przedstawiono również wytyczne opublikowane na stronie EAU (tj. EAU 2020).

### Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja <sup>4</sup>	Rok wydania	Cel
ASCO	2021	Wstępne leczenie hormonalne chorych z zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem gruczołu krokowego niepoddanych uprzednio kastracji
SEOM	2021	Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego
AUA	2020	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
CAU	2020	Leczenie chorych z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSCP) oraz

<sup>3</sup> lub w populacji chorych na mHNPC/mCNPC

<sup>4</sup> AUA, ang. *American Urological Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne; CAU – ang. *Canadian Urological Association* – Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne, EAU – ang. *European Association of Urology* – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne, ESMO – ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne, ASCO, ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, SEOM – ang. *The Spanish Society of Medical Oncology* – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Organizacja <sup>4</sup>	Rok wydania	Cel
		chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, niepoddanych uprzednio kastracji (mCNPC)
EAU*	2020	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
ESMO	2020	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz obserwacji w zakresie raka gruczołu krokowego
NCCN	2020	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
PTU	2019	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie raka gruczołu krokowego

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

Analiza wytycznych wskazuje, że w leczeniu dorosłych mężczyzn na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami standardem leczenia jest terapia deprivacji androgenów (ADT). Zgodnie z wytycznymi PTU leczenie hormonalne jest wskazane u chorych objawowych/bezobjawowych w stadium M1, chorych w stadium N+ oraz miejscowo zaawansowanym M0. Jak wynika z wytycznych EAU u chorych z przerzutami stosowanie terapii ADT jest standardem leczenia od ponad 50 lat, natomiast brakuje dowodów (na poziomie 1.) na faworyzowanie poszczególnych rodzajów terapii ADT.

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych organizacje SEOM 2021, AUA 2020, EAU 2020, ESMO 2020, NCCN 2020 w schemacie postępowania terapeutycznego u chorych na mHSCP uwzględniają najnowsze terapie możliwe do zastosowania w tej populacji – **octan abirateronu, apalutamid i enzalutamid**. Ponadto wytyczne ASCO 2021 i CAU 2020 zalecają stosowanie **octanu abirateronu, apalutamidu i enzalutamidu w skojarzeniu z ADT** u chorych na mCNPC, dodatkowo w dokumencie CAU 2020 podkreślono, że enzalutamid można stosować niezależnie od objętości choroby (silna rekomendacja). W wytycznych PTU wśród antagonistów receptora androgenowego II generacji w schemacie leczenia wskazano wyłącznie octan abirateronu. Należy jednak zauważyć, że zalecenie te przygotowano w oparciu o wytyczne EAU z 2019 roku, a w chwili obecnej dostępne są wytyczne EAU z 2020 roku, które uwzględniają zarówno apalutamid jak i enzalutamid.

U chorych na mHSCP/mCSPC wytyczne SEOM 2021, AUA 2020, CUA 2020, EAU 2020, ESMO 2020, NCCN 2020, zalecają następujące postępowanie terapeutyczne:

- **zastosowanie ADT;**
- **zastosowanie ADT w skojarzeniu z agonistami/antagonistami LHRH;**
- **kontynuacja ADT w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną na szlak receptora androgenowego: octanem abirateronu + prednizonem lub apalutamidem lub enzalutamidem.** Zalecenia te mają wysoką siłę rekomendacji;
- **kontynuacja ADT w skojarzeniu z docetakselem;**
- **radioterapia w skojarzeniu z ADT** – terapia ta zalecana jest u chorych z przerzutami z chorobą o małej objętości (ang. *low volume*) wg kryteriów CHAARTED. Natomiast w przypadku chorych w stadium M1 z chorobą o dużej objętości nie należy stosować radioterapii w skojarzeniu z ADT poza badaniami klinicznymi (EAU 2020).

Najnowsze wytyczne nie zalecają stosowania ADT w monoterapii (EAU 2020, PTU 2019). W wytycznych *SEOM 2021* wskazano na wyższą skuteczność terapii skojarzonych z ADT (abirateronem, enzalutamidem, apalutamidem lub docetakselem) w porównaniu do monoterapii ADT u chorych z mHNPC. Z kolei z wytyczne ASCO 2021 i NCCN 2020 wskazują na takie leczenie, ale w schemacie przerywanym, a wytyczne ESMO 2020 dopuszczają leczenie ADT w monoterapii w I. linii leczenia u mężczyzn, u których istnieją przeciwwskazania do terapii abirateronem, apalutamidem, enzalutamidem i docetakselem. Taka sytuacja jest najprawdopodobniej związana z faktem, że obecnie rekomendowane są nowoczesne terapie ukierunkowane na szlak receptora androgenowego takie jak: octan abirateronu, apalutamid czy enzalutamid. Jednocześnie w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego praktyka klinicznie w Polsce wskazuje na zastosowanie ADT w monoterapii, a wybór komparatora w ramach niniejszej analizy powinien być podyktowany praktyką kliniczną.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis wytycznych.

Tabela 2.

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
ASCO 2021	<p>U chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, dotychczas niepoddanym kastracji, jako <u>standardowe leczenie wstępne</u> zaleca się: <b>docetaksel, octan abirateronu, enzalutamid</b> lub <b>apalutamid w skojarzeniu z ADT</b> [silna; b/d].</p> <p><b><u>Docetaksel w skojarzeniu z ADT</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię DOC+ADT zaleca się w przypadku mężczyzn z mCNPC z chorobą o dużej objętości, którzy kwalifikują się do chemioterapii [silna; wysoki];</li> <li>• terapii DOC+ADT nie należy proponować mężczyznom z mCNPC, którzy kwalifikują się do chemioterapii z chorobą o małej objętości [silna; wysoki];</li> <li>• zalecany schemat dawkowania DOC w przypadku mężczyzn z mCNPC to 6 dawek podawanych w 3-tygodniowych odstępach w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii lub z prednizolonem [silna; wysoki].</li> </ul> <p>Największą korzyść z terapii DOC+ADT wykazano u mężczyzn z rozpoznaną <i>de novo</i> chorobą przerzutową lub z chorobą o dużej objętości (definiowanej jako cztery lub więcej przerzutów do kości, z których jeden lub więcej znajduje się poza kręgosłupem lub miednicą i/lub obecność jakichkolwiek choroby trzewi). Nie odnotowano korzyści dla OS w przypadku choroby o małej objętości lub braku rozpoznanej choroby przerzutowej <i>de novo</i>.</p> <p><b><u>Octan abirateronu w skojarzeniu z ADT</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię ABI+ADT zaleca się w przypadku mężczyzn z rozpoznanym <i>de novo</i> mCNPC wysokiego ryzyka [silna; wysoki];</li> <li>• terapię ABI+ADT można zaproponować mężczyznom z rozpoznanym <i>de novo</i> mCNPC niskiego ryzyka [umiarkowana; wysoki];</li> <li>• zalecany schemat dawkowania w przypadku mężczyzn z mCNPC to ABI w dawce 1000 mg z prednizolonem lub prednizonem w dawce 5 mg raz na dobę, leczenie kontynuuje się do czasu udokumentowania progresji choroby [silna; wysoki];</li> <li>• ADT w skojarzeniu z ABI i prednizolonem należy rozważyć u mężczyzn z miejscowo zaawansowanym CNPC bez przerzutów zamiast kastracji (jako monoterapii), ze względu na korzyści w zakresie przeżycia wolnego od niepowodzenia terapii (ang. <i>failure-free survival</i>) [silna; wysoki];</li> </ul> <p><b><u>Enzalutamid w skojarzeniu z ADT</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię ENZ+ADT zaleca się zarówno w przypadku mężczyzn z rozpoznanym <i>de novo</i> mCNPC, jak i mężczyzn z chorobą ograniczoną do określonego narządu/tkanki (ang. <i>localized disease</i>), którzy otrzymali uprzednio terapie takie jak radykalna prostatektomia lub radioterapia [silna; wysoki];</li> <li>• zalecany schemat dawkowania w przypadku mężczyzn z mCNPC to ENZ w dawce 160 mg na dobę z ADT [silna; wysoki].</li> </ul>	<p><b><u>ADT</u></b></p> <p><b>Goserelina (Reseligo<sup>®</sup>, Xanderla<sup>®</sup>, Zoladex<sup>®</sup>)</b></p> <p><b>Leuprorelina (Eligard<sup>®</sup>, Leuprostin<sup>®</sup>, Librexa<sup>®</sup>)</b></p> <p><b>Tryptorelina (Diphereline SR<sup>®</sup>)</b></p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> m.in. rak prostaty</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt</p> <p><b>Histrelina (Vantas<sup>®</sup>)</b></p> <p>Produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p> <p><b>Degareliks (Frimagon<sup>®</sup>)</b></p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt</p> <p><b><u>Antagoniści receptora androgenowego – niesteroidowe antyandrogeny II generacji</u></b></p> <p><b>Octan abirateronu (Zytiga ) + prednizon</b></p> <p>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<p><b><u>Apalutamid w skojarzeniu z ADT</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>APA+ADT należy oferować mężczyznom z mCNPC, w tym z chorobą przerzutową rozpoznaną <i>de novo</i> lub chorym z chorobą ograniczoną do określonego narządu/tkanki (ang. <i>localized disease</i>), którzy otrzymali uprzednio terapie takie jak radykalna prostatektomia lub radioterapia [silna; wysoki];</li> <li>zalecany schemat dawkowania w przypadku mężczyzn z mCNPC to APA w dawce 240 mg na dobę z ADT [silna; wysoki];</li> </ul> <p><b><u>Antyandrogen pierwszej generacji w skojarzeniu z ADT</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku niedostępności ABI, u mężczyzn z miejscowo zaawansowanym CNPC bez przerzutów należy rozważyć terapię ADT z antyandrogenem pierwszej generacji (flutamid, nilutamid lub bikalutamid) zamiast kastracji (jako monoterapii) [umiarkowana; wysoki].</li> </ul> <p><b><u>Terapia ADT</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesną (natychmiastową) terapię ADT można zaoferować chorym z początkowo miejscowo zaawansowanym CNPC bez przerzutów, którzy nie przeszli wcześniejszego leczenia miejscowego i nie chcą lub nie mogą poddać się radioterapii [umiarkowana; umiarkowany];</li> <li>leczenie przerywane można oferować mężczyznom z biochemicznie nawrotowym rakiem prostaty wysokiego ryzyka bez przerzutów, którzy otrzymali uprzednio terapię takie jak radykalna prostatektomia i/lub radioterapia (wykazano że skuteczność leczenia przerywanego i ciągłej terapii ADT jest równoważna) [silna; wysoki].</li> </ul>	<p><b>Apalutamid (Erleada®)</b> Produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p> <p><b>Enzalutamid (Xtandi™)</b> Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</p> <p><b>Darolutamid (Nubeqa®)</b> Produkt leczniczy nie finansowany w Polsce.</p> <p><b><u>Antagoniści receptora androgenowego – niesteroidowe antyandrogeny I generacji</u></b></p> <p><b>Bikalutamid (Bicalutamide Accord®, Bicalutamide Polpharma®, Binabic®)</b></p> <p><u>Wykaz leków refundowanych (chemioterapie):</u> załącznik C.2., wskazanie: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61)</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p> <p><b>Flutamid (Apo-Flutam®, Flutamid Egis®)</b></p>
<p>AUA 2020</p>	<p>U chorych na mHSCP zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ADT w skojarzeniu z agonistami/antagonistami LHRH<sup>5</sup> lub kastracją chirurgiczną</b> [silna; B]. Kastracyjny poziom testosteronu (&lt;50 ng/dl) można osiągnąć za pomocą analogów LHRH, antagonistów hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub orchiektomii. Antagoniści GnRH i orchiektomia w monoterapii cechują się szybkością działania i pozwalają uniknąć tzw. efektu <i>flare</i>, czyli czasowego wzrostu poziomu testosteronu, który obserwuje się w przypadku analogów LHRH.</li> <li><b>kontynuację ADT w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną na szlak receptora androgenowego (AR):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>octan abirateronu + prednizon</b> [silna; A];</li> <li><b>apalutamid</b> [silna; A];</li> </ul> </li> </ul>	

<sup>5</sup> inaczej GnRH, ang. *luteinizing hormone-releasing hormone* – hormon uwalniający hormon luteinizujący / ang. gonadotrophin releasing hormone – gonadoliberyna

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>enzalutamid</b> [silna; A].</li> <li>• kontynuację <b>ADT w skojarzeniu z chemioterapią – docetakselem</b> [silna; A].</li> </ul> <p>Podobnie jak wiele leków stosowanych w ramach chemioterapii, DOC cechuje się znaczną toksycnością, którą należy wziąć pod uwagę. ABI może podnosić poziom enzymów wątrobowych i należy go unikać u chorych, u których istnieje ryzyko uszkodzenia wątroby. Z kolei stosowanie ENZ i APA niesie ze sobą niewielkie ryzyko napadów drgawkowych, dlatego chorzy z napadami padaczkowymi powinni zamiast tego wybrać ABI z PRE lub DOC.</p> <p>U wybranych chorych na mHSPC z przerzutami, z chorobą o małej objętości (ang. <i>low volume</i>), opcją terapeutyczną jest <b>pierwotna radioterapia</b> prostaty w skojarzeniu z ADT [warunkowa; C].</p> <p>Nie zaleca się stosowania antyandrogenów I generacji (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu) w skojarzeniu z agonistami LHRH u chorych na mHSPC, za wyjątkiem terapii blokującej czasowy wzrost testosteronu (ang. <i>flare</i>) [silna; A].</p> <p>W pierwszym tygodniu po podaniu agonistów LHRH zazwyczaj następuje gwałtowny wzrost stężenia hormonu luteinizującego, co powoduje wzrost poziomu testosteronu. Może to spowodować kliniczne zaostrzenie choroby (ang. <i>clinical flares</i>) które może być związane z pogorszeniem objawów chorobowych (np. ból kości, niedrożność dróg moczowych) u około 10% chorych. Ten wzrost może być „zablokowany” przez krótkotrwałą (tj. 4 tygodnie lub krócej) terapię antyandrogenową I generacji.</p> <p>U chorych na mHSCP nie zaleca się stosowania doustnej terapii ukierunkowanej na AR tj. octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, apalutamidu, bikalutamidu, darolutamidu, enzalutamidu, flutamidu, nilutamidu) w monoterapii [opinia eksperta].</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> nowotwory złośliwe</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu</p> <p><b>Nilutamid</b></p> <p>Produkt leczniczy nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce.</p> <p><b>Pozostałe leki</b></p> <p><b>Leki przeciwnowotworowe:</b></p> <p><b>Docetaksel (Docetaxel-Ebewe®, Docetaxel Accord®)</b></p> <p><u>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</u> załącznik C.19. wskazanie: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego;</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny;</p> <p><b>Kortykosteroidy:</b></p> <p><b>Prednizon (Encorton®)</b></p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> m.in. nowotwory złośliwe;</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu;</p> <p><b>Glikokortykosteroidy:</b></p> <p><b>Prednizolon (Encortolon®)</b></p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji;</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt;</p> <p><b>Radioterapia</b></p>
CUA 2020	<p>U chorych na mCSPC i mCNPC opcje terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>terapię ADT</u> – należy rozpocząć u mężczyzn z nowo rozpoznany rakiem gruczołu krokowego z przerzutami [silna; poziom 1]. Standardem postępowania w przypadku raka gruczołu krokowego z przerzutami jest ciągła terapia ADT, natomiast terapię przerywaną można rozważyć u wybranych chorych;</li> <li>• <u>terapię miejscową</u> – w przypadku pierwotnego mCNPC – u chorych z małą objętością choroby należy rozważyć teleradioterapię (ang. <i>external beam radiation</i>) [silna; poziom 2]. Z kolei radykalna prostatektomia w mCNPC powinna być wykonywana wyłącznie w warunkach badań klinicznych [silna; opinia ekspertów];</li> <li>• <u>terapię systemowe – chemioterapia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel (w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie przez 6 cykli) w skojarzeniu z ADT stanowi opcję terapeutyczną dla mężczyzn z mCNPC/mCSPC w dobrym stanie sprawności i z chorobą o dużej objętości z przerzutami, definiowanymi jako: obecność przerzutów trzewnych lub cztery lub więcej zmian kostnych z co najmniej jedną zmianą poza trzonami kręgów i miednicą (silna; poziom 1);</li> <li>• docetaksel w skojarzeniu z ADT może stanowić opcję terapeutyczną dla chorych z mCNPC/mCSPC w dobrym stanie sprawności z chorobą o małej objętości (słaba; poziom 2);</li> </ul> </li> </ul>	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorym z mCNPC/mCSPC wysokiego ryzyka (definiowane jako spełnienie co najmniej dwóch warunków z wymienionych: wynik w skali Gleasona wynoszący 8–10, przerzuty do narządów trzewnych i ≥3 przerzutów do kości) w dobrym stanie sprawności można zaproponować chemioterapię docetakselem (silna; poziom 1);</li> <li><b>terapie systemowe – octan abirateronu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>octan abirateronu (w dawce 1000 mg na dobę) z prednizonem (w dawce 5 mg na dobę) w skojarzeniu z ADT stanowi opcję dla chorych z mCNPC spełniających dodatkowo co najmniej dwa z trzech warunków: wynik w skali Gleasona ≥8, obecność trzech lub więcej zmian kostnych lub obecność mierzalnych przerzutów trzewnych [silna; poziom 1];</li> <li>octan abirateronu (w dawce 1000 mg na dobę) z prednizonem (w dawce 5 mg na dobę) w skojarzeniu z ADT może stanowić opcję terapeutyczną dla chorych z mCNPC z chorobą o małej objętości [słaba; poziom 3];</li> </ul> </li> <li><b>terapie systemowe – enzalutamid:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>enzalutamid (w dawce 160 mg/dobę) stanowi opcję terapeutyczną dla chorych z mCNPC/mCSPC niezależnie od objętości choroby [silna; poziom 1];</li> <li>nie zaleca się stosowania enzalutamidu w skojarzeniu z DOC (jednoczesne stosowanie) w leczeniu mCNPC/mCSPC [silna; poziom 2];</li> <li>terapię enzalutamidem można rozważyć u chorych z mCSPC leczonych wcześniej docetakselem (stosowanie sekwencyjne) [słaba; poziom 1];</li> </ul> </li> <li><b>terapie systemowe – apalutamid:</b> apalutamid (w dawce 240 mg) stanowi opcję terapeutyczną dla chorych z mCNPC/mCSPC niezależnie od objętości choroby [silna; poziom 1].</li> </ul>	<p>Leczenie szpitalne; załącznik nr 1d, zarządzenie 55/2021/DSOZ</p>
<p>EAU 2020</p>	<p><u>I linia leczenia w raku gruczołu krokowego z przerzutami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>U objawowych chorych M1</u> zaleca się natychmiastowe włączenie <b>leczenia systemowego terapią ADT</b> w celu zmniejszenia nasilenia objawów i zmniejszenia ryzyka wystąpienia potencjalnie ciężkich następstw zaawansowanej choroby (ucisk na rdzeń kręgowy, patologiczne złamania, niedrożność moczowodu) [rekomendacja: silna];</li> <li>Zaleca się stosowanie <b>terapii LHRH</b>, szczególnie u chorych z zagrożeniem ucisku na rdzeń kręgowy lub niedrożnością ujścia do pęcherza [rekomendacja: słaba];</li> <li><u>U chorych M1</u>, u których występują objawy zbliżających się powikłań, takich jak ucisk na rdzeń kręgowy lub patologiczne złamanie zaleca się <b>operację i/lub miejscową radioterapię</b> [rekomendacja: silna];</li> <li><u>U chorych M1 z guzem bezobjawowym</u> zaleca się natychmiastowe włączenie leczenia systemowego [rekomendacja: słaba];</li> </ul>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>U chorych M1 z guzem bezobjawowym</u>, dobrze poinformowanych, należy rozważyć odroczenie wdrożenia leczenia systemowego celem zmniejszenia działań niepożądanych, ale pod warunkiem ścisłego monitorowania [rekomendacja: słaba];</li> <li>• <u>U chorych M1</u> rozpoczynających leczenie agonistami LHRH starszej generacji należy rozważyć krótkotrwałe zastosowanie leczenia antyandrogenami w celu obniżenia ryzyka wystąpienia zjawiska „flare-up” [rekomendacja: słaba];</li> <li>• <u>U chorych M1</u> nie zaleca się leczenia antyandrogenami w monoterapii [rekomendacja: silna];</li> <li>• <u>U chorych, u których rozpoznano raka stercza w stadium M1</u>, zaleca się stosowanie <b>ADT w skojarzeniu z chemioterapią (DOC) lub w skojarzeniu z: octanem abirateronu + prednizolonem, apalutamidem, enzalutamidem</b>, pod warunkiem, że chory kwalifikuje się do poszczególnych terapii [rekomendacja: silna];</li> <li>• <u>U chorych, u których rozpoznano raka stercza w stadium M1</u>, z chorobą o małej objętości (ang. <i>low volume</i>) wg kryteriów CHAARTED, należy rozważyć zastosowanie <b>ADT w połączeniu z radioterapią</b> [rekomendacja: silna];</li> <li>• <u>U chorych M1 i guzem o dużej objętości</u> (wg kryteriów CHAARTED) nie należy stosować ADT w skojarzeniu z jakimkolwiek leczeniem miejscowym (radioterapią / leczeniem operacyjnym) poza badaniami klinicznymi (za wyjątkiem kontroli objawów) [rekomendacja: silna].</li> </ul>	
ESMO 2020	<p>Rak gruczołu krokowego z przerzutami dotychczas nieleczony terapią hormonalną (mHNPC ang. <i>metastatic hormone-naive prostate cancer</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W I. linii leczenia zaleca się terapię <b>ADT w skojarzeniu z octanem abirateronu + prednizolonem, apalutamidem, enzalutamidem</b> [I, A];</li> <li>• U mężczyzn z chorobą o małej objętości (ang. <i>low volume</i>) zaleca się <b>radioterapię w skojarzeniu z leczeniem systemowym</b> w leczeniu guza pierwotnego [I, A];</li> <li>• <b>ADT w monoterapii</b> jest zalecane w I. linii leczenia systemowego mHNPC u mężczyzn, u których istnieją przeciwwskazania do terapii abirateronem, apalutamidem, enzalutamidem i docetakselem [III, A];</li> <li>• W przypadku mężczyzn rozpoczynających leczenie ADT zaleca się postępowanie zapobiegające utracie masy kostnej spowodowanej terapią przeciwnowotworową (CTIBL).</li> </ul>	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
NCCN 2020	<p>Rak gruczołu krokowego u chorych M1, niepoddanych wcześniej kastracji (mCNPC<sup>6</sup> ang. <i>metastatic castration-naive prostate cancer</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>schematy preferowane obejmują:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ADT + apalutamid</b> (kategoria 1);</li> <li>• <b>ADT + octan abirateronu</b> (kategoria 1);</li> <li>• <b>ADT + docetaksel</b> w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 6 cyklach (kategoria 1)<sup>7</sup>;</li> <li>• <b>ADT + enzalutamid</b> (kategoria 1).</li> </ul> </li> <li>• <b>ADT w skojarzeniu z drobnocząsteczkowym octanem abirateronu</b> (kategoria 2B);</li> <li>• <b>ADT w skojarzeniu radioterapią</b> guza pierwotnego, u mężczyzn z chorobą o małej objętości (ang. <i>low volume</i>)<sup>8</sup> – radioterapia gruczołu krokowego jest opcją u chorych z przerzutami o małej objętości, którzy nie zostali poddani kastracji oraz którzy nie mają przeciwwskazań do radioterapii. ADT jest wymagane, chyba że istnieją przeciwwskazania medyczne;</li> <li>• <b>ADT w monoterapii.</b> W celu zmniejszenia toksyczności terapii można rozważyć leczenie przerywane.</li> </ul> <p><u>Terapia ADT w mCNPC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>orchiektomia ± DOC;</b></li> <li>• <b>agonista LHRH</b> (goserelina, histrelina, leuprolid lub tryptorelina) <b>± DOC</b> – terapię antyandrogenową I. generacji należy podawać przez ≥7 dni, aby zapobiec efektowi <i>flare</i> (czasowemu wzrostowi poziomu testosteronu), jeśli przerzuty są obecne w kości obciążonej;</li> <li>• <b>agonista LHRH</b> (goserelina, histrelina, leuprolid lub tryptorelina) <b>± antyandrogen I. generacji</b> (nilutamid, flutamid lub bikalutamid) <b>± DOC;</b></li> <li>• <b>antagonista LHRH</b> (degarelik) <b>± DOC;</b></li> </ul>	

<sup>6</sup> termin *castration-naive* odnosi się do chorych, którzy nie stosują terapii ADT podczas progresji choroby. Z kolei w wytycznych NCCN termin ten został użyty również w odniesieniu do chorych, którzy stosowali neoadiuwantową, równoległą lub adiuwantową terapię ADT w ramach radioterapii, pod warunkiem, że odzyskali czynność jąder

<sup>7</sup> zaleca się wykonanie badania pod kątem markerów MSI-H lub dMMR i mutacji w genach związanych z rekombinacją homologiczną

<sup>8</sup> chorzy z chorobą o małej objętości (ang. *low volume*) odnoszą mniej korzyści z wczesnego leczenia docetakselem w skojarzeniu z ADT w stosunku do chorych *high volume*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>orchiektomia + octan abirateronu</b>, lub <b>enzalutamid</b>, lub <b>apalutamid</b>;</li> <li>• <b>agonista LHRH</b> (goserelina, histrelina, leuprolid lub tryptorelina) + <b>octan abirateronu</b>, lub <b>enzalutamid</b>, lub <b>apalutamid</b>;</li> <li>• antagonistę LHRH (degareliks) + <b>octan abirateronu</b>, lub <b>enzalutamid</b>, lub <b>apalutamid</b>;</li> <li>• octan abirateronu należy podawać jednocześnie ze steroidami;</li> <li>• W przypadku stosowania radioterapii z ADT w pierwotnym guzie M1, z chorobą o małej objętości (ang. <i>low volume</i>), kolejne dostępne opcje leczenia obejmują agonistów LHRH, antagonistów LHRH i orchiektomię.</li> </ul>	
SEOM 2020	<p>U chorych na mHNPC zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>terapię ADT</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>• u mężczyzn z chorobą z przerzutami, dającą objawy należy natychmiast zaproponować terapię ADT w celu złagodzenia objawów i przedłużenia życia [I, A];</li> <li>• u mężczyzn z chorobą nie dającą objawów można rozważyć opóźnioną terapię ADT w celu zminimalizowania długoterminowych działań niepożądanych, po uprzednim poinformowaniu chorego [II; A];</li> <li>• stosowanie kombinacji LHRH z antyandrogenami pierwszej generacji przez okres dłuższy niż jeden miesiąc w celu uniknięcia efektu <i>flare</i> nie daje korzyści klinicznych [I, D];</li> </ul> </li> <li>• <u>terapię skojarzoną z ADT (DOC, ABI z prednizonem, antyandrogeny nowej generacji, w tym ENZ i APA, radioterapia)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykazano, że skojarzenie ADT z docetakselem, abirateronem, apalutamidem lub enzalutamidem poprawia OS w mHNPC u wybranych chorych co zostało uwzględnione w większości wytycznych dotyczących praktyki klinicznej;</li> <li>• u chorych na mHNPC wysokiego ryzyka lub z chorobą o dużej objętości należy stosować ADT w skojarzeniu z docetakselem, abirateronem, enzalutamidem lub apalutamidem, zamiast ADT w monoterapii [I, A];</li> <li>• u chorych na mHNPC z chorobą o małej objętości zaleca się radioterapię guza pierwotnego w połączeniu z terapią systemową [I; B].</li> </ul> </li> </ul>	
PTU 2019	<p><u>I linia leczenia w raku gruczołu krokowego z przerzutami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>U objawowych chorych M1</u> zaleca się natychmiastowe włączenie <b>leczenia systemowego</b> w celu zmniejszenia nasilenia objawów oraz obniżenia ryzyka wystąpienia potencjalnie groźnych następstw zaawansowanej choroby (ucisk na rdzeń kręgowy, złamania patologiczne, zatrzymanie moczu) [rekomendacja silna];</li> <li>• <u>U bezobjawowych chorych M1</u> zaleca się natychmiastowe włączenie <b>leczenia systemowego</b> w celu przedłużenia życia chorego, odroczenia progresji choroby do fazy objawowej oraz zapobiegnięcia wystąpienia potencjalnie groźnych następstw zaawansowanej choroby [rekomendacja silna];</li> </ul>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>U bezobjawowych</u>, dobrze poinformowanych <u>chorych M1</u> zaproponuj odroczenie wdrożenia leczenia systemowego celem zmniejszenia działań niepożądanych, ale pod warunkiem właściwej kontroli i monitorowania stanu zdrowia pacjenta [rekomendacja słaba];</li> <li>• Należy rozważyć włączenie do <b>leczenia antagonistów LHRH</b>, zwłaszcza u chorych, u których istnieje wysokie ryzyko powikłań zaawansowania choroby związanych z uciskiem na rdzeń kręgowy czy zatrzymaniem moczu [rekomendacja słaba];</li> <li>• <u>U chorych M1</u>, u których występuje <u>zaawansowanie choroby</u> związane z uciskiem na rdzeń kręgowy czy z patologicznymi złamaniami zaleca się <b>leczenie operacyjne oraz/ lub miejscową radioterapię</b> [rekomendacja silna];</li> <li>• <u>U chorych M1 leczonych agonistą LHRH</u> należy rozważyć krótkotrwałe zastosowanie <b>leczenia antyandrogenami</b> w celu obniżenia ryzyka wystąpienia zjawiska „flare-up” [rekomendacja słaba];</li> <li>• U chorych M1 nie zaleca się leczenia antyandrogenami w monoterapii [rekomendacja silna];</li> <li>• U chorych, u których rozpoznano raka stercza w stadium M1 zaleca się leczenie kastracyjne w połączeniu z chemioterapią (docetaksel) lub w połączeniu z abirateronem oraz prednizolonem, pod warunkiem, że chory kwalifikuje się do poszczególnych terapii [rekomendacja silna];</li> <li>• U chorych, u których rozpoznano raka stercza w stadium M1, a ich choroba nie jest znacznie zaawansowana wg kryteriów CHAARTED należy rozważyć leczenie kastracyjne w połączeniu z miejscową radioterapią na stercz [rekomendacja słaba];</li> <li>• U chorych w zaawansowanym stadium M1 nie zaleca się leczenia kastracyjnego w połączeniu z jakimkolwiek miejscowym leczeniem radykalnym (radioterapia/leczenie operacyjne) poza badaniami klinicznymi [rekomendacja silna];</li> <li>• U chorych niechętnych lub niekwalifikujących się do leczenia kastracyjnego w połączeniu z docetakselem lub z abirateronem i prednizolonem lub z radioterapią zaleca się wyłącznie leczenie kastracyjne bez lub z leczeniem antyandrogenowym [rekomendacja silna];</li> <li>• U silnie zmotywowanych chorych M1, którzy odpowiedzieli właściwym spadkiem PSA po zastosowanym leczeniu można zaproponować terapię przerywaną [silna rekomendacja].</li> </ul>	

**AUA 2020**

Siła rekomendacji

Silna rekomendacja – znaczna korzyść lub szkoda netto

Umiarkowana rekomendacja – umiarkowana korzyść lub szkoda netto

Warunkowa rekomendacja – korzyść netto lub szkoda porównywalna z innymi opcjami

Zasada kliniczna – oświadczenie, które jest szeroko uzgodnione przez urologów lub innych klinicystów, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej lub nie

Opinia eksperta – oświadczenie, osiągnięte w drodze konsensusu panelu ekspertów, oparte na szkoleniu klinicznym, doświadczeniu, wiedzy i ocenie, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej lub nie

#### Poziom dowodów

A – dowody wysokiej jakości (pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowania efektu)

B – dowody umiarkowanej jakości (umiarkowana pewność odnośnie szacunku efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowaniu efektu, ale istnieje możliwość, że jest on znacząco różny)

C – dowody niskiej/bardzo niskiej jakości (zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone. Rzeczywisty skutek może znacznie różnić się od oszacowania efektu/bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu. Rzeczywisty skutek prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego wpływu)

#### **CAU 2020**

Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji wykorzystują zmodyfikowany przez WHO system ocen *Oxford Center for Evidence-Based Medicine*. W oparciu o zmodyfikowaną metodologię GRADE, siłę każdego zalecenia wyrażają słowa „silne” lub „słabe”. Wszędzie tam, gdzie brakuje dowodów na poziomie 1, wytyczne opierają się o opinię ekspertów.

#### **EAU 2020**

##### Siła rekomendacji:

zastosowano zmodyfikowaną metodykę GRADE<sup>9</sup>; siłę rekomendacji oceniano jako „słabą” lub „silną”, w oparciu o wyniki z internetowego formularza oceny siły rekomendacji, dołączonego do każdego zalecenia opracowywanego przez panel ekspertów w ramach wytycznych; decyzje podejmowano na podstawie oceny kluczowych elementów, tj.: 1. ogólna jakość istniejących dowodów; 2. wielkość efektu (efekty indywidualne lub łączone); 3. pewność wyników (dokładność, spójność, heterogeniczność i inne czynniki statystyczne lub związane z badaniem); 4. równowaga między pożądanymi a niepożądanymi wynikami; 5. wpływ na punkty końcowe dot. chorych i preferencje chorych dot. interwencji; 6. pewność odnośnie wartości punktów końcowych dot. chorych i ich preferencji. Siła każdego zalecenia oparta jest na równowadze pomiędzy pożądanymi a niepożądanymi konsekwencjami zastosowania alternatywnych strategii, jakości dowodów (w tym pewności szacunków) oraz natury i zmienności punktów końcowych dot. chorego i jego preferencji

#### **ESMO 2020**

##### Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazujących korzyści istotne klinicznie – stanowczo rekomendowane;

B – rekomendacja oparta na dowodach o średniej lub wysokiej jakości wykazujących ograniczone korzyści kliniczne – ogólnie rekomendowane.

C – rekomendacja oparta na dowodach o niewystarczającej jakości wykazujących na skuteczność lub brak przewagi korzyści nad ryzykiem – rekomendowane opcjonalnie

D – rekomendacja oparta na dowodach o średniej jakości wskazujących na ograniczoną skuteczność lub niekorzystne skutki, ogólnie nierekomendowane

E – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazujących na brak skuteczności lub niekorzystne skutki, stanowczo nierekomendowane

Siła dowodów:

---

<sup>9</sup> ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

I – dowody naukowe z co najmniej 1 dużego randomizowanego badania klinicznego (RCT, ang. randomized controlled trial) dobrej jakości (niskie ryzyko błędów metodologicznych) lub z metaanaliz opartych na dobrze zaprojektowanych, homogenicznych randomizowanych badaniach klinicznych;

II – dowody naukowe z kilku randomizowanych badań klinicznych z niską próbą z ryzykiem występowania błędów metodologicznych (niska jakość badań) lub z metaanaliz opartych na takich badaniach ze stwierdzoną ich heterogenicznością.

III – dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych

IV – dowody naukowe z retrospektywnych badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych

V – dowody oparte na badaniach bez grupy kontrolnej, opisach przypadków, opiniach ekspertów

#### **NCCN 2020**

##### Siła rekomendacji:

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

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

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

3 – oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność NCCN do zasadności stosowania interwencji

#### **ASCO 2020**

##### Poziom dowodów:

Wysoki – wysoki poziom pewności, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto oraz że dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu netto.

Umiarkowany – umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu netto, jednak mogą zmienić wielkość efektu netto

Niski – niska pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i / lub kierunek tego efektu netto.

Niewystarczający – dowody są niewystarczające, aby określić prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą lepiej określić temat.

Zastosowanie zgodnej opinii ekspertów jest uzasadnione w celu uzyskania informacji o wynikach związanych z tematem

##### Siła zalecania:

Mocne – istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepsze praktyki. Opiera się na (1) mocnych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko); (2) spójne wyniki, bez wyjątków lub z niewielkimi wyjątkami; (3) niewielkie obawy dotyczące jakości badań lub ich brak; i / lub (4) zakres zgody Panelu Ekspertów

Umiarkowane – istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepsze praktyki. Opiera się na (1) dobrych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko); (2) spójne wyniki, z niewielkimi i / lub nielicznymi wyjątkami; (3) drobne i / lub nieliczne obawy dotyczące jakości badań; i / lub (4) zakres zgody Panelu Ekspertów

Słabe – istnieje pewne przekonanie, że zalecenie to zawiera najlepsze aktualne wytyczne dotyczące praktyki. Opiera się na (1) ograniczonych dowodach na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko); (2) spójne wyniki, ale z ważnymi wyjątkami; (3) obawy dotyczące jakości badań; i / lub (4) zakres zgody Panelu Ekspertów

#### **SEOM 2021**

##### Poziom dowodów

---

I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności

II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością

III – prospektywne badania kohortowe

IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne

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

Siła rekomendacji

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

B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane

C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub zagrożeń opcja

D – umiarkowane dowody na skuteczność lub działania niepożądane, generalnie nie rekomendowane

E – silne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na działania niepożądane, nigdy nie rekomendowane

---



[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]
  - [Redacted text block]
- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Rak prostaty jest głównym problemem zdrowia publicznego na całym świecie. W 2018 roku odnotowano 1,3 miliona nowych przypadków choroby oraz 359 000 zgonów z tego powodu. Jest to najpowszechniej występujący nowotwór u mężczyzn w ponad połowie krajów świata (105 z 185) i w 43 krajach jest główną przyczyną zgonów w tej grupie [Carlsson 2020].

Rak prostaty we wczesnych etapach rozwoju przebiega bezobjawowo. W momencie wystąpienia pierwszych objawów choroba jest już zaawansowana, co skutkuje mało pomyślnymi rokowaniami dotyczącymi przeżycia chorego [Carlsson 2020].

Występowanie przerzutów podczas wstępnego rozpoznania raka prostaty jest klasyfikowane jako nowo zdiagnozowany rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormony z przerzutami (mHSPC) [Hall 2019].

Objawy raka prostaty z przerzutami obejmują między innymi ból kości, zmęczenie i powikłania ze strony układu moczowego. Istotnym aspektem choroby jest jej oddziaływanie na psychikę chorego, zarówno w trakcie diagnozy, jak i później, podczas progresji choroby oraz trwania leczenia. Samo leczenie obarczone jest znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych wpływających istotnie na codzienne funkcjonowanie chorego. Do najpowszechniej występujących zalicza się zmęczenie, objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz zaburzenia funkcji seksualnych. Obciążenie chorobą i działania niepożądane związane z podjętym leczeniem oznaczają, że mężczyźni z mHSPC często doświadczają obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQL) [Hall 2019].



Terapia deprivacją androgenów (ADT) jest standardem leczenia mHSPC od około 80 lat - zazwyczaj prowadzi do szybkiego zmniejszenia masy guza, złagodzenia bólu i obniżenia poziomu antygenu specyficznego dla prostaty (PSA) w surowicy. Deprivacja androgenów może być przeprowadzona poprzez kastrację chirurgiczną (orchiektomię) lub farmakologiczną. Skuteczność terapii ADT jest bardzo zróżnicowana, u części chorych następuje zgon w ciągu 2 lat od podjęcia leczenia, natomiast część chorych leczonych terapią deprivacji androgenów przeżywa ponad 10 lat [Francini 2018, Hall 2019]. Ponadto terapia ADT obciążona jest szkodliwym wpływem na układ kostny, powodując zmniejszenie gęstości masy kostnej. Utrata gęstości kości zwiększa ryzyko osteoporozy i złamań, co w konsekwencji obniża sprawność fizyczną, prowadząc do utraty zdolności motorycznej chorego, a to z kolei w istotny sposób wpływa na obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem [Mottet 2014].

Wybór optymalnego leczenia dla chorych z mHSPC jest zależny m.in. od wieku i sprawności fizycznej chorego ale również od cech choroby i indywidualnych czynników osobniczych niezwiązanych z chorobą nowotworową. Młodzi, zdrowi mężczyźni mogą zdecydować się na bardziej agresywne podejście terapeutyczne, zwłaszcza jeśli choroba jest rozległa lub obciążona wysokim ryzykiem progresji, podczas gdy mężczyźni w starszym wieku, u których oczekiwana długość życia jest ograniczona, preferują wybór ADT w monoterapii lub ograniczenie leczenia do najlepszej terapii wspomagającej (BSC) [Tsao 2020].

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, nowo zdiagnozowany mHSPC najczęściej jest leczony docetakselem w 6 cyklach lub abirateronem w skojarzeniu z prednizonem. Obie terapie są obciążone ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, przy czym ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wywoływanej stosowaniem docetakselu jest wysokie i zagraża życiu chorego [Mottet 2018].

Polskie Towarzystwo Urologiczne rekomenduje leczenie kastracyjne w połączeniu z chemioterapią (docetakselem, który nie przynosi jednak korzyści u chorych z małą objętością choroby (populacja *low volume*)) lub w połączeniu z abirateronem oraz prednizolonem. Dodatkowo u chorych w zaawansowanym stadium choroby rekomendowane jest leczenie operacyjne oraz/lub miejscowa terapia. Jeżeli natomiast chory nie kwalifikuje się do takiego leczenia, PTU zaleca wyłącznie leczenie kastracyjne bez/z terapią antyandrogenową [PTU 2019]. Wszystkie rekomendowane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce, jednakże abirateron nie jest finansowany we wskazaniu mHSPC [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP].

Rekomendowane terapie niosą ze sobą wiele ograniczeń, do których można zaliczyć m.in. wysoką toksyczność chemioterapii, ograniczone zastosowanie radioterapii (stosowana jest tylko wśród chorych z małą objętością choroby), fakt, iż leczenie kastracyjne w połączeniu z jakimkolwiek miejscowym leczeniem radykalnym nie jest stosowane u chorych w zaawansowanym stadium M1 (poza badaniami klinicznymi). Dodatkowo apalutamid, który jest rekomendowany przez zagraniczne towarzystwa naukowe nie jest refundowany w Polsce, co ogranicza wybór możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]. Dobór optymalnej terapii powinien uwzględniać preferencje chorego oraz jego gotowość do zaakceptowania dodatkowych wymagań wynikających z podjętego leczenia. Chorzy i ich rodziny mogą preferować jedną z opcji leczenia w zależności od drogi podawania leku, czasu trwania leczenia lub względów finansowych. Docetaksel jest podawany dożylnie raz na 3 tygodnie i wymaga dostępu do centrum infuzyjnego, co może być dużym wyzwaniem dla chorych mieszkających daleko od ośrodka onkologicznego. Ponadto, ze względu na jednoczesne podawanie choremu środków przeciwwymiotnych lub przeciwhistaminowych wpływających na zdolność do prowadzenia pojazdów, chory powinien mieć towarzystwo drugiej osoby. Zalecane jest także wsparcie chorego w monitorowaniu zdarzeń niepożądanych oraz w codziennych czynnościach, gdyby zmęczenie po podaniu leku utrzymywało się przez dłuższy czas. Leki podawane doustnie, takie jak ABI, ENZ oraz APA przyjmowane są domu, a jeśli chory dobrze toleruje leczenie wizyty w ośrodku onkologicznym odbywają co 3 miesiące, co w mniejszy sposób ingeruje w życie codzienne osoby poddanej terapii [Tsoo 2020].

Praktyka kliniczna leczenia mHSPC w Polsce jest ograniczona – ze względu na brak refundacji – do jedynie kilku opcji terapeutycznych, z których każda obarczona jest istotnymi ograniczeniami dotyczącymi jej stosowania. Chemioterapia cechuje się wysoką toksycznością co w istotny sposób obniża jakość życia chorego, który ją stosuje. Radioterapia jest ograniczona do subpopulacji chorych z mHSPC charakteryzujących się występowaniem choroby o małej objętości. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego nie zalecają stosowania ADT w monoterapii, natomiast rekomendowane enzalutamid, apalutamid i octan abirateronu nie są refundowane w Polsce. Można zatem postawić wniosek o istnieniu dostrzegalnej potrzeby rozszerzenia możliwości terapeutycznych w populacji chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami w Polsce.

## 4. Interwencja – enzalutamid

Produkt leczniczy Xtandi™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21.06.2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ dostępny jest w postaci tabletek lub kapsułek miękkich w dawce 40 mg enzalutamidu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi™**

<b>Kod ATC<sup>10</sup></b>	Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny; Kod ATC: L02BB04
<b>Działanie leku</b>	Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzanie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie mHSPC u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprywacją androgenów;</li> <li>• Leczenie CRPC bez przerzutów u dorosłych mężczyzn;</li> <li>• Leczenie CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;</li> <li>• Leczenie opornego CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zaleca dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki lub tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.</p> <p>U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia produktu Xtandi™ o zwykłej porze, przepisana dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku</p>

<sup>10</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u chorego wystąpią objawy toksyczności stopnia <math>\geq 3</math>. lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia <math>\leq 2</math>. Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p><b>Sposób podania</b></p> <p>Produkt leczniczy Xtandi™ stosuje się doustnie. Kapsułek miękkich nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, lecz należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8</u></p> <p>Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę enzalutamidu do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie enzalutamidu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh). Jednak u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w końcowym stadium choroby nerek.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Brak istotnego zastosowania enzalutamidu u dzieci i młodzieży we wskazaniu leczenia CRPC i mHSPC u dorosłych mężczyzn.</p>
<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Program lekowy B.56. <i>Leczenie raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)</i></p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Leczenie enzalutamidem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu raka gruczołu krokowego.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p><u>Przeciwwskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (u kobiety w ciąży produkt może działać szkodliwie na płód lub spowodować poronienie).</li> </ul> <p><u>Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u></p> <p>Nie wiadomo, czy enzalutamid lub jego metabolity są obecne w spermie. Jeżeli chory, w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia enzalutamidem, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w ciąży, powinien stosować prezerwatywę. Jeżeli chory, w czasie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym, musi stosować prezerwatywę oraz inną skuteczną metodę antykoncepcji.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Enzalutamid nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Nie wiadomo, czy enzalutamid przenika do mleka ludzkiego.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u></p>

	<p>Produkt leczniczy Xtandi™ może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ zgłaszano zdarzenia neurologiczne i psychiczne, w tym napad drgawkowy. Chorych należy uprzedzić o potencjalnym ryzyku wystąpienia zdarzenia psychiatrycznego lub neurologicznego podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ enzalutamidu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p>Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych. Wprowadzając leczenie enzalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów. Na ogół należy unikać stosowania enzalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub nośników, jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla chorych i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt leczniczy Xtandi™ jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (INR).</p> <p>Produkt leczniczy Xtandi™ zawiera sorbitol (E420). Nie należy go stosować u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.</p> <p>Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, objawiającą się m.in. wysypką lub obrzękiem twarzy, języka, warg lub gardła.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p>Stosowanie enzalutamidu powiązane z występowaniem napadów drgawkowych. Decyzję o kontynuowaniu leczenia chorych, u których wystąpiły napady drgawkowe należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.</p> <p>U chorych otrzymujących Xtandi™ rzadko zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES). PRES jest rzadko występującym, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, w którym objawy, takie jak: drgawki, ból głowy, splątanie, ślepotą oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne mogą się szybko nasilać i któremu towarzyszy lub nie – nadciśnienie tętnicze.</p> <p>Należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ enzalutamid nie był badany w tej grupie chorych.</p> <p>U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu, co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Można jednak przewidzieć, że czas do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wydłuży się, a czas do osiągnięcia maksymalnego działania farmakologicznego jak również czas wystąpienia i zmniejszenia indukcji enzymów może się zwiększyć.</p> <p>U chorych, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u chorych przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużyć odstęp QT, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Xtandi™ należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu <i>Torsade de Pointes</i>.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xtandi™ w czasie chemioterapii. Jednoczesne podawanie enzalutamidu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu, jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetakselem.</p> <p>Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, objawiającą się m.in. wysypką lub obrzękiem twarzy, języka, warg lub gardła.</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Produkt leczniczy Xtandi™ jest finansowany w ramach Programu Lekowego B.56. <i>Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</i> (ICD-10 C61) we wskazaniach innych niż wnioskowane [Obwieszczenie MZ].</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Xtandi™*

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania enzalutamidu

### 4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Xtandi™ (enzalutamid)<sup>11</sup> w analizowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
- G-BA (niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;

Łącznie odnaleziono 4 dokumenty wydane przez zagraniczne organizacje dla ocenianej interwencji w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Spośród odnalezionych rekomendacji 2 były pozytywne (SMC 2022, NICE 2021) oraz 1 pozytywna warunkowa (CADTH 2020). Z kolei w dokumencie G-BA wydano opinię o braku udowodnionej, dodatkowej korzyści ze stosowania ENZ w porównaniu z docetakselem.

<sup>11</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych



---

Rekomendacje wydano w oparciu o wyniki skuteczności klinicznej z randomizowanych badań *ARCHES* i *ENZAMET*.

W uzasadnieniu rekomendacji SMC 2022 i NICE 2021 podkreślano m.in. fakt, że enzalutamid stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w szczególności dla chorych niezdolnych do podjęcia leczenia docetakselem w skojarzeniu z ADT lub octanem abirateronu z ADT. Ponadto wskazywano, że zastosowanie enzalutamidu przyczynia się do wydłużania czasu wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego.

We wrześniu 2020 r. CADTH wydała pozytywną warunkowo rekomendację dla produktu leczniczego Xtandi™. Stwierdzono, że stosowanie enzalutamidu w skojarzeniu z ADT wiązało się z korzyścią kliniczną w porównaniu z ADT stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z niesteroidowym lekiem o działaniu antyandrogenowym (NSAA). Warunkiem pozytywnej rekomendacji było poprawienie efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Xtandi™ (enzalutamid)	SMC 2022	Pozytywna	Chorzy na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego.	<p>Komitet po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i opinii PACE rekomenduje objęcie finansowaniem ze środków publicznych enzalutamidu w skojarzeniu z ADT w leczeniu dorosłych chorych na mHSPC w ramach systemu służby zdrowia w Szkocji.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>W badaniu III fazy (ARCHES) enzalutamid istotnie statystycznie wydłużył rPFS i OS w porównaniu z placebo. W badaniu ENZAMET również obserwowano istotnie statystycznie dłuższą medianę klinicznego PFS oraz OS w grupie ENZ+ADT w porównaniu z NSAA+ADT w populacji całkowitej.</p> <p>Ponadto po przeprowadzeniu pierwotnej analizy rPFS w badaniu ARCHES, Rada ds. Monitorowania Bezpieczeństwa Danych (DSMB) zaleciła, aby chorzy leczeni placebo-ADT zmienili terapię na enzalutamid-ADT. W późniejszej końcowej analizie przeżycia całkowitego 180 chorych z grupy placebo zmieniło terapię na enzalutamid-ADT. Zarówno ten fakt jak i różnice w stosowaniu leków przeciwnowotworowych po progresji, może mieć wpływ na wyniki analizy całkowitego przeżycia.</p> <p>Ekspertki kliniczni konsultujący się z SMC uważają, że enzalutamid-ADT w leczeniu mHPSC stanowi postęp terapeutyczny, ponieważ zapewnia dodatkową opcję leczniczą, która może być szczególnie użyteczna u chorych niezdolnych do podjęcia alternatywnych opcji leczenia tj. docetakselu-ADT lub octan abirateronu-ADT, ze względu na wiek lub stany, które są przeciwwskazane do ich zastosowania..</p> <p><u>Podsumowując</u> enzalutamid stanowi dodatkową opcję leczenia, która może wydłużyć czas wolny od progresji choroby i przeżycie całkowite. Może on być stosowany w szczególności u chorych, którzy nie mogą otrzymywać docetakselu i octanu abirateronu z powodów klinicznych, a także w przyszłości, gdy ABI może nie być dostępny dla chorych z chorobą o niskim ryzyku. W rekomendacji przytoczono również stanowisko grupy pacjentów i klinicystów (PACE) dotyczące oceny enzalutamidu. Grupa PACE zwróciła uwagę, że chorzy są świadomi korzyści związanych z leczeniem enzalutamidem oraz dostępności tego leczenia (jeśli nie kwalifikują się do leczenia docetakselem lub octanem abirateronu), co może zapewnić, że otrzymają optymalne leczenie adekwatne do ich stanu. Może to</p>



Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>stanowiąc znaczną korzyść psychiczną.</p> <p>W porównaniu do docetakselu (który jest podawany dożylnie co 3 tygodnie przez 6 cykli i wymaga co najmniej 2 wizyt w szpitalu w każdym cyklu), podawanie enzalutamidu jest wygodniejsze i łatwiejsze, ponieważ lek ten jest przyjmowany doustnie każdego dnia i może być dostarczany bezpośrednio do domu chorego. Enzalutamid jest uważany przez chorych za lek o łagodniejszych działaniach niepożądanych w porównaniu z docetaksem.</p> <p>W porównaniu z octanem abirateronu, enzalutamid wiąże się z mniejszą częstością monitorowania i mniejszą częstością wykonywania badań krwi. W przeciwieństwie do ABI, enzalutamid nie wymaga jednoczesnego podawania kortykosteroidów i nie musi być przyjmowany na pusty żołądek.</p> <p>Firma przedstawiła analizę kosztów-użyteczności oceniającą enzalutamid jako terapię dodaną do ADT u dorosłych z mHSPC.</p>
	G-BA 2021	Nie wskazano <sup>12</sup>		<p>W dokumencie G-BA przedstawiono ocenę dodatkowej korzyści ze stosowania ENZ + ADT vs DOC +/- prednizon lub prednizolon w populacji mHSCP. Określono, że DOC stanowi komparator dla ENZ w populacji z przerzutami odległymi (stadium M1) oraz dobrym stanem ogólnym (ECOG=0-1 lub wynik w skali Karnofskiego <math>\geq 70\%</math>);</p> <p>W ogólnej ocenie G-BA stwierdza, że dodatkowa korzyść ze stosowania enzalutamidu + ADT w porównaniu z docetaksem + prednizolonem + ADT w leczeniu mHSCP nie została udowodniona.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Na dowód dodatkowej korzyści firma farmaceutyczna złożyła porównanie bezpośrednie z badania ENZAMET i skorygowane porównanie pośrednie wykonane metodą Buchera. Do porównania pośredniego włączono badania RCT: ARCHES i ENZAMET oraz STAMPEDE i CHARTED.</p> <p>G-BA wykonało ocenę na podstawie porównania pośredniego, które wykluczyło badania ENZAMET i CHARTED, ponieważ zgodnie z opinią komparator w ww. badaniach nie stanowi odpowiedniej referencji. Wykorzystano skorygowane</p>

<sup>12</sup> dokument zawiera ocenę dodatkowej korzyści uzyskiwanej przez chorych poddawanych terapii analizowaną interwencją w porównaniu do komparatora dla dostępnych badań klinicznych

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>porównanie pośrednie z badaniami ARCHES i STAMPEDE.</p> <p>Nie określono żadnej dodatkowej korzyści dla całkowitego przeżycia, ponieważ nie zostały spełnione wymagania dotyczące pewności wyników dla skorygowanego porównania pośredniego. Dodatkowe korzyści nie zostały udowodnione.</p> <p>Brak danych (użytecznych) z porównania pośredniego dla kategorii zachorowalność i jakość życia związana ze zdrowiem.</p> <p>Stwierdzono, że ENZ+ADT ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z DOC+prednizolon+ADT w odniesieniu do SAE. Jednak ze względu na różny czas trwania obserwacji w poszczególnych ramionach badania STAMPEDE korzyść tę można wykazać jedynie dla okresu pierwszych 6 do 7 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (oszacowany efekt można interpretować z wystarczającą pewnością). Nie można wyciągać wniosków dla dłuższych okresów obserwacji. W odniesieniu do AE o ciężkim nasileniu nie można z wystarczającą pewnością stwierdzić istotnych różnic. Brak danych z porównania pośredniego dla punktu końcowego dotyczącego przerwania leczenia z powodu AE.</p>
	NICE 2021	Pozytywna		<p>NICE zaleca refundację enzalutamidu w skojarzeniu z ADT w analizowanej populacji, wówczas gdy firma dostarczy enzalutamid zgodnie z ofertą handlową.</p> <p>Szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.</p> <p>Komitet rekomenduje objęcie finansowaniem ze środków publicznych ENZ+ADT, ponieważ stanowiłoby to dodatkową opcję leczenia dla chorych na mHSPC, zwłaszcza dla tych, którzy nie mogą przyjmować docetakselu. Ponadto ENZ jest przyjmowany doustnie, więc droga podania jest wygodniejsza niż w przypadku docetakselu, który jest podawany dożylnie. Wyniki badań sugerują, że w porównaniu z samym ADT, enzalutamid+ADT wydłuża czas do progresji choroby i wydłuża czas przeżycia chorych. Porównanie pośrednie sugeruje, że enzalutamid w porównaniu z docetakselem+ADT wydłuża czas do progresji choroby.</p> <p>Dwa randomizowane badania ARCHES i ENZAMET okazały się istotne dla oceny skuteczności klinicznej enzalutamidu z ADT u chorych z mHSCP.</p>
	pCORD/CADTH 2020	Pozytywna warunkowa		<p>Komitet Ekspertów <i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i> warunkowo zaleca refundację enzalutamidu w kojarzeniu z ADT w leczeniu chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego, w przypadku spełnienia następującego warunku: poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>W rekomendacji hormonowrażliwość zdefiniowano jako brak wcześniejszej terapii ADT w leczeniu raka prostaty z przerzutami lub hormonowrażliwość po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii ADT. Ponadto wskazano, że rekomendacja odnosi się do populacji chorych z dobrym stanem sprawności i bez czynników ryzyka napadów drgawkowych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Enzalutamid w skojarzeniu z ADT przynosi korzyści kliniczne w porównaniu z ADT stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z niesteroidowym lekiem o działaniu antyandrogenowym. Wnioski te oparto o klinicznie i statystycznie istotną poprawę parametrów OS, rPFS, a także możliwy do opanowania profil toksyczności, bez pogorszenia jakości życia, podczas leczenia enzalutamidem.</p> <p>Enzalutamid w skojarzeniu z ADT ma następujący wpływ na istotne z punktu widzenia chorego punkty końcowe tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak pogorszenia jakości życia;</li> <li>• opóźnienie progresji choroby;</li> <li>• opóźnienie wystąpienia objawów;</li> <li>• opóźnienie konieczności zastosowania chemioterapii;</li> <li>• możliwe do opanowania działania niepożądane;</li> <li>• możliwość wybór dodatkowego leczenia.</li> </ul> <p>Równocześnie stwierdzono, że enzalutamid w skojarzeniu z ADT nie jest efektywny kosztowo w porównaniu z obecnie stosowanymi komparatorami oraz konieczne będzie obniżenie ceny produktu leczniczego, aby poprawić opłacalność do akceptowalnego poziomu.</p> <p>Komitet Ekspertów zauważył również, iż dostępność bardziej dojrzałych danych pochodzących z badań ARCHES i ENZAMET może zmniejszyć niepewność związaną z ekstrapolacją rPFS i OS oraz dostarczyć dodatkowych informacji o rzeczywistej opłacalności enzalutamidu w skojarzeniu z ADT.</p>

---

### **4.1.2. Rekomendacje AOTMiT**

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>13</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania enzalutamidu w analizowanym wskazaniu. Nie odnaleziono żadnych dokumentów.

---

<sup>13</sup> W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

## 5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

U chorych na mHSCP najnowsze wytyczne AUA 2020, EAU 2020, ESMO 2020, NCCN 2020 zalecają:

- ADT w skojarzeniu z agonistami/antagonistami LHRH;
- kontynuację ADT w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną na szlak receptora androgenowego: octanem abirateronu + prednizonem lub apalutamidem lub enzalutamidem;
- kontynuację ADT w skojarzeniu z docetakselem;
- radioterapia w skojarzeniu z ADT – terapia ta zalecana jest u chorych z przerzutami, z chorobą o małej objętości (ang. *low volume*) wg kryteriów CHAARTED.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Spośród wyżej wymienionych terapii obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: terapia deprivacji androgenów, docetaksel, radioterapia oraz niesteroidowe antyandrogeny (tj. bikalutamid, flutamid). Należy zauważyć, że terapia niesteroidowym antyandrogenem traktowana jest jako terapia dodana do ADT. W związku z tym jako komparator ustalono ADT z możliwością jego stosowania w skojarzeniu z antyandrogenem. Pozostałe komparatory to docetaksel i radioterapia.

Reasumując, potencjalnymi komparatorami dla enzalutamidu w zdefiniowanej populacji docelowej, **stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną**, są:

- **terapia deprivacją androgenów (ADT) w monoterapii lub skojarzeniu:**
  - goserelina;
  - leuprorelina;
  - tryptorelina;
  - degareliks;
- docetaksel;
- radioterapia (w populacji *low volume*).

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka komparatorów<sup>14</sup>**

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<b>Goserelina</b> , Kod ATC: L02AE03 – hormony i zbliżone środki	W Polsce: 31.12.2015 r. Podmiot odpowiedzialny: Alvogen IPCo S.àr.l.	Goserelina jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny. Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn.  U mężczyzn, po upływie około 21 dni od pierwszego wstrzyknięcia produktu o przedłużonym uwalnianiu, stężenia testosteronu zmniejszyły się do wartości charakterystycznych dla stanu kastracji. Supresja utrzymuje się podczas ciągłego leczenia z powtarzaniem dawki co 12 tygodni.	M.in. w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczoły krokowego, jako alternatywa dla kastracji chirurgicznej, w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do leczenia antyandrogenowego pod względem wydłużenia czasu przeżycia.	Jeden implant produktu leczniczego Reseligo® podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 12 tygodni.	Załącznik A1 <u>Wskazanie:</u> m.in. nowotwory złośliwe – rak prostaty; <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.
<b>Leuprorelina</b> , Kod ATC: L02AE02 – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	W Polsce: 15.04.2005 r. Podmiot odpowiedzialny: Recordati Polska sp. z o.o.	Leuprorelina jest syntetycznym nonapeptydem, agonistą naturalnie występującego hormonu uwalniającego gonadotropinę. Agonista ten, podawany ciągle, hamuje wydzielanie gonadotropiny przez przysadkę i hamuje steroidogenezę w jądrach	Lek jest wskazany w leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz, w połączeniu z radioterapią, w leczeniu hormonozależnego raka wysokiego ryzyka	Lek stosuje się w postaci podskórnego wstrzyknięcia co trzy miesiące. Po wstrzyknięciu roztworu tworzy się stały rezerwuar produktu leczniczego, co zapewnia ciągłe uwalnianie octanu	Załącznik A1 <u>Wskazanie:</u> m.in. nowotwory złośliwe – rak prostaty; <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.

<sup>14</sup> przedstawiono przykładowe opisy na podstawie wybranych ChPL; leuprorelina dostępna jest także w postaci implantów podskórnych

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>u mężczyzn. Działanie to przemija po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego. Agonista działa jednak silniej niż naturalnie występujący hormon, a czas potrzebny do uzyskania wyjściowego stężenia testosteronu może się różnić u poszczególnych chorych.</p>	<p>ograniczonego do gruczołu krokowego i hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego.</p>	<p>leuproreliny przez trzy miesiące. U chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami opornym na kastrację, niepoddanych wcześniej kastracji chirurgicznej i leczonych agonistami GnRH, takimi jak leuprorelina, którzy kwalifikują się do leczenia inhibitorami biosyntezy androgenów lub inhibitorami receptora androgenowego, można kontynuować leczenie agonistą GnRH.</p>	
<p><b>Tryptorelina,</b> Kod ATC: L02AE04 – analogi gonadoliberyny; tryptorelina.</p>	<p>W Polsce: 31.08.2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Ipsen Pharma</p>	<p>Tryptorelina to syntetyczny dekapeptyd, analog naturalnego hormonu GnRH. Długotrwałe podawanie tryptoreliny, po początkowej stymulacji, powoduje zahamowanie wydzielania hormonów gonadotropowych, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania czynności gonad (jąder i jajników). Podawanie jednej dawki preparatu może na początku leczenia doprowadzić do wzrostu stężenia lutropiny i folitropiny we krwi (początkowa aktywacja), a w konsekwencji do zwiększenia poziomu testosteronu. Kontynuacja leczenia doprowadza do zmniejszenia stężenia lutropiny i folitropiny, a w konsekwencji do obniżenia stężenia hormonów steroidowych w ciągu 20 dni do poziomu</p>	<p>M.in. rak gruczołu krokowego. Leczenie raka gruczołu krokowego kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego). Chorzy, którzy uprzednio nie byli poddawani terapii hormonalnej, lepiej reagują na leczenie tryptoreliną.</p>	<p>Jedno wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne preparatu o przedłużonym uwalnianiu co 3 miesiące.</p>	<p>Załącznik A1 <u>Wskazanie:</u> m.in. nowotwory złośliwe – rak prostaty; <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.</p>



Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		odpowiadającego kastracji. Stan ten zależy od czasu podawania preparatu.			
<b>Degareliks</b> , Kod ATC: L02BX02 – leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze.	W Polsce: 17.02.2009 r. Podmiot odpowiedzialny: Ferring Pharmaceuticals A/S	Degareliks jest wybiórczym antagonistą GnRH, kompetywnie i odwracalnie wiążącym się z receptorami GnRH przysadki mózgowej, tym samym zmniejszając szybko uwalnianie gonadotropin, hormonu luteinizującego i folikulotropowego, zmniejszając przez to wydzielanie testosteronu przez jądra. Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i reaguje na leczenie, które eliminuje źródło androgenów. W przeciwieństwie do agonistów GnRH, antagoniści GnRH nie powodują gwałtownego zwiększenia stężenia LH z występującym następnie gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu (pobudzeniem guza) i możliwym zaostrzeniem objawów po rozpoczęciu leczenia.	Lek wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych płci męskiej z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.	Dawka początkowa to 240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde, natomiast dawka podtrzymująca, stosowana raz w miesiącu to 80 mg podawane jako jedno wstrzyknięcie podskórne. Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać miesiąc po podaniu dawki początkowej.	Załącznik A1 <u>Wskazanie:</u> zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego; <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.
<b>Bikalutamid</b> Kod ATC: L02B B03 – antyandrogeny	W Polsce: 06.09.2016 r. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA	Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem niewykazującym innej aktywności endokrynnej. Bikalutamid wiąże się z typem dzikim lub normalnym receptora androgenowego, nie powodując ekspresji genu; w ten sposób hamuje stymulację androgenową. W wyniku zahamowania stymulacji androgenowej dochodzi do regresji guza gruczołu krokowego. Od strony klinicznej, przerwanie stosowania bikalutamidu u niektórych pacjentów może prowadzić do	Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego w połączeniu z terapią analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub kastracją chirurgiczną	50 mg (jedna tabletkę) doustnie, raz na dobę Leczenie bikalutamidem należy rozpocząć co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem leczenia analogiem LHRH lub jednocześnie z przeprowadzeniem kastracji chirurgicznej.	Załącznik C.2., <u>Wskazanie:</u> nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		wystąpienia „zespołu odstawienia antyandrogenów”.			
<b>Flutamid</b>	W Polsce: 26.06.2002 r. Apotex burope BKS	Flutamid hamuje transport i (lub) wiązanie dihydrotestosteronu w jądrach komórek tkanki gruczołu krokowego. Komórki stercza wykazują dużą wrażliwość na działanie czynników wpływających na zmianę stężenia androgenów. W rezultacie dochodzi do zahamowania wzrostu i podziału komórek gruczołu krokowego. Indukowane flutamidem hamowanie działania androgenów w komórkach stercza dopełnia działanie agonistów LHRH. Flutamid może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z agonistami LHRH. Flutamid wykazuje największą skuteczność u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni hormonami.	Apo-Flutam jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>raka gruczołu krokowego (stadium D2) z przerzutami, w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). By osiągnąć najlepszą skuteczność w leczeniu uzupełniającym, oba produkty należy stosować w tym samym czasie;</li> <li>uzupełniającym po amputacji jąder, aby uzyskać całkowitą blokadę androgenową;</li> <li>przed rozpoczęciem oraz w trakcie radioterapii u chorych z masywnym, miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (stadium B2 i stadium C), w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</li> </ul>	W leczeniu raka gruczołu krokowego (stadium D2), w skojarzeniu z LHRH oraz w leczeniu uzupełniającym po amputacji jąder: zwykle 250 mg (1 tabletkę powlekaną) trzy razy na dobę co 8 godz.  U chorych z masywnym, miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (stadium B2 i stadium C): 250 mg (1 tabletkę powlekaną) trzy razy na dobę co osiem godzin.  Zaleca się rozpocząć stosowanie flutamidu 3 dni przed podaniem agonisty LHRH.	Załącznik A1 <u>Wskazanie:</u> nowotwory złośliwe <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu
<b>Docetaksel,</b> Kod ATC: L01CD02 – cytostatyki, alkaloidy	W Polsce: 12.04.2010 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma	Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne	Produkt leczniczy Docetaxel-Ebewe® jest obecnie wskazany w leczeniu uzupełniającym u chorych z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, rakiem	W przypadku raka gruczołu krokowego zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m <sup>2</sup> pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu	Załącznik C.19 <u>Wskazanie:</u> nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany	Ges.m.b.H. Nfg. KG	zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano <i>in vitro</i> , że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.	piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych. Inne wskazania obejmują leczenie raka piersi, niedrobnokomórkowego rak płuca, raka gruczołu krokowego, gruczolaka żołądka, raka głowy i szyi, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi.	lub prednizolonu dwa razy na dobę. Jeśli równocześnie podawane są prednizon i prednizolon, zalecany schemat premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu.	<u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny
<b>Radioterapia</b>	n/d	W radioterapii najczęściej stosowane jest promieniowanie rentgenowskie, będące rodzajem promieniowania elektromagnetycznego. Wysoka częstotliwość fal powoduje jonizację w tkankach. Strukturą szczególnie podatną na uszkodzenia w wyniku jonizacji jest DNA jądra komórkowego. Celem radioterapii jest uszkodzenie DNA komórek nowotworu w wyniku efektu bezpośredniego oraz pośredniego. Konsekwencją tego jest utrata zdolności komórki do nieograniczonych podziałów. Zahamowanie podziałów komórek guza jest ostatecznym celem radioterapii.	Radykalna radioterapia raka prostaty zalecana jest u chorych z nowotworem ograniczonym do gruczołu krokowego, bądź u chorych z małą objętością choroby.	Dobór optymalnego dla chorego schematu dawkowania powinien uwzględniać obecność chorób współistniejących, objawy ze strony układu moczowego oraz toksyczność terapii. Podczas wyboru typu radioterapii uwzględniany jest stopień zaawansowania nowotworu. Stosowanie dodatkowych schematów frakcjonowania jest dopuszczalne jeśli zachowane są standardy postępowania onkologicznego oraz dobór efektywnej dawki biologicznej. <b>Zalecane schematy leczenia, które wykazały akceptowalną skuteczność i toksyczność:</b> <u>EBRT</u>	Refundowana, katalog radioterapii

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>Umiarkowane hipofrakcjonowanie (opcja preferowana):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Gy x 20 frakcji;</li> <li>• 2,7 Gy x 26 frakcji;</li> <li>• 2,5 Gy x 28 frakcji;</li> <li>• 2,75 Gy x 20 frakcji.</li> </ul> <p>Konwencjonalne frakcjonowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,8-2 Gy x 37-45 frakcji.</li> </ul> <p>Ultra-hipofrakcjonowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7,25-8 Gy x 5 frakcji;</li> <li>• 6,1 Gy x 7 frakcji;</li> <li>• 6 Gy x 6 frakcji.</li> </ul> <p><u>Brachyterapia (w monoterapii):</u></p> <p>Brachyterapia niską mocą dawki (LDR):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jod 125 – 145 Gy;</li> <li>• Pallad 103 – 125 Gy;</li> <li>• Cez – 115 Gy.</li> </ul> <p>Brachyterapia wysoką mocą dawki (HDR):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iryd 192 – 13,5 Gy x 2 implanty;</li> <li>• Iryd 192 – 9,5 Gy BID x 2 implanty.</li> </ul> <p><u>EBRT i brachyterapia (w skojarzeniu z 45-50,4 Gy x 25-28 frakcji lub 37,5 Gy x 15 frakcji):</u></p>	

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				LDR: <ul style="list-style-type: none"> <li>Jod 125 – 110-115 Gy;</li> <li>Pallad 103 – 90-100 Gy;</li> <li>Cez – 85 Gy.</li> </ul> HDR: <ul style="list-style-type: none"> <li>Iryd 192 – 15 Gy x 1 frakcja lub 10,75 Gy x 2 frakcje.</li> </ul>	

\*jeśli dotyczy

\*\*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Reseligo®, ChPL Eligard®, ChPL Diphereline SR®, ChPL Firmagon®, ChPL Bicalutamide Polpharma®, ChPL Apo-Flutam®, ChPL Docetaksel-Ebewe®, NCCN 2020, Obwieszczenie MZ

---

## 6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

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

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

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

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

- progresja choroby lub zgon;
- przeżycie całkowite (OS);
- progresja PSA;
- odpowiedź PSA;
- odpowiedź na leczenie wg. RECIST 1.1.;
- pierwsze zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;
- zdarzenia związane z układem kostnym (SSE);
- oporność na kastrację;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

---

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

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

Standardowym punktem końcowym ocenianym w badaniach dotyczących nowotworów jest OS (ang. *overall survival* – przeżycie całkowite), czyli czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. Jest to najbardziej klinicznie istotny punkt końcowy, gdyż zwiększenie przeżywalności chorych jest celem każdej nowej terapii onkologicznej. Ponadto, zgon (w odniesieniu do OS) jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [CDiBER 2018].

Głównym ograniczeniem zastosowania OS jako punktu końcowego jest to, że jego ocena może wymagać długotrwałego okresu obserwacji w celu zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń do sformułowania wniosków dotyczących istotności statystycznej. Dodatkowo długotrwały okres obserwacji w badaniach prowadzonych na dużych próbach wiąże się ze stosowaniem przez chorych kolejnych terapii nowotworowych, które mogą mieć potencjalny wpływ na analizę OS. Wynik OS może więc nie być bezpośrednio związany z zastosowaniem badanej terapii, gdyż chorzy po wystąpieniu progresji choroby mogą stosować różne schematy terapeutyczne, inne niż badana interwencja. Zastosowanie OS wymaga prowadzenia dłuższej obserwacji niż w przypadku innych punktów końcowych [CDiBER 2018].

Kolejnym, powszechnie stosowanym, punktem końcowym w badaniach dla wielu nowych leków stosowanych w różnych typach nowotworów jest PFS (ang. *progression free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby). Związek pomiędzy rPFS i OS został potwierdzony w badaniu w grupie chorych na raka gruczołu krokowego po wycięciu przerzutów. Wykonanie drugiego obrazowania, potwierdzającego pierwszy wynik, zwiększa związek pomiędzy tymi dwoma punktami końcowymi [Sher 2007]. W związku z tym rPFS wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy.

Podczas gdy wydłużenie czasu przeżycia jest trudne do osiągnięcia, uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie może być dodatkowym elementem oceny rzeczywistej korzyści terapeutycznej. Kryteria RECIST 1.1 stanowią standard oceny odpowiedzi zarówno w

badaniach klinicznych, jak i w klinicznej praktyce. Umożliwiają jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi leczenie. Kryteria RECIST 1.1 są zalecaną metodą oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych. [Płużański 2014].

Z kolei ocena stężenia PSA może służyć jako czynnik predykcyjny dla wystąpienia przerzutów choroby, a w związku z tym dla przeżycia całkowitego chorych [Hussain 2009, Li 2018]. Stężenie PSA jest parametrem łatwymierzalnym i powtarzalnym i nie wymaga monitorowania w długim okresie obserwacji [Hussain 2009]. Wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o  $\geq 50\%$  względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem [Attard 2018].

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

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

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

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



## 7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2012 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 [Rozporządzenie MZ 2021]* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

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

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

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

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

## 1.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Xtandi®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

**Tabela 6.**  
**Schemat PICOS**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.
<b>Interwencja</b>	Enzalutamid stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> (ChPL) Xtandi™: Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie lub tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).	Inna niż wyżej wymieniona.
<b>Komparatory</b>	Leki stosowane w ramach deprivacji androgenowej w monoterapii lub w skojarzeniu: gosereлина, leuproreлина, triptorelina, degarelik <sup>15</sup> . <b>Komentarz:</b> dopuszczano także włączenie badań, w których autorzy publikacji nie zdefiniowali konkretnie leków stosowanych w ramach ADT, gdyż praktyka kliniczna w innych krajach może różnić się od polskiej, przez co chorzy mogli stosować także innych agonistów/antagonistów LHRH. Docetaksel <sup>16</sup> . Radioterapia <sup>17</sup> Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	Niezgodne z założonymi.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby;</li> </ul>	Niezgodne z założonymi

<sup>15</sup> Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawiono Rozdziale 5.

<sup>16</sup> Szczegółowe informacje dotyczące stosowanych dawek docetakselu przedstawiono w Rozdziale 5.

<sup>17</sup> Szczegółowe informacje dotyczące stosowanych dawek radioterapii przedstawiono w Rozdziale 5. Zgodnie z wytycznymi radioterapia jest zalecana u chorych z małą objętością choroby (ang. *low volume*), dlatego w analizie uwzględniane będą badania w tej populacji chorych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja, odpowiedź PSA;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryterium RECIST 1.1.;</li> <li>• zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;</li> <li>• zdarzenia związane z układem kostnym;</li> <li>• oporność na kastrację;</li> <li>• ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu);</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). <sup>18</sup>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe <b>Komentarz:</b> Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały <u>dotądowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</u>	
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

<sup>18</sup> kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

## 7.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

**Tabela 7.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań***

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

---

## 8. Załączniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



■	■	■	■
■	■	■	

■

■

■

■

■	■
■	■
■	■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

[REDACTED]	
[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



---

	 	 
---	--	--







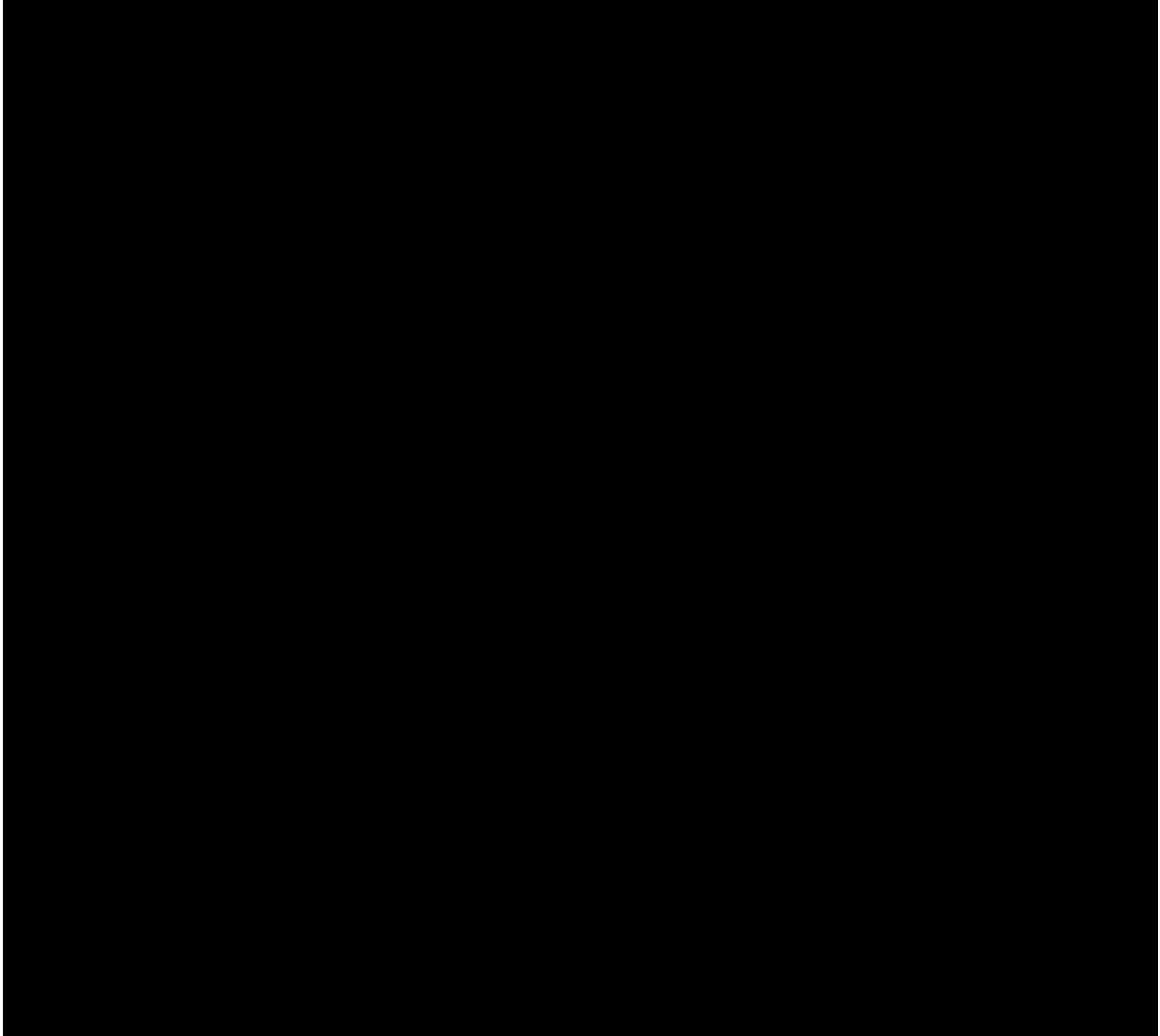


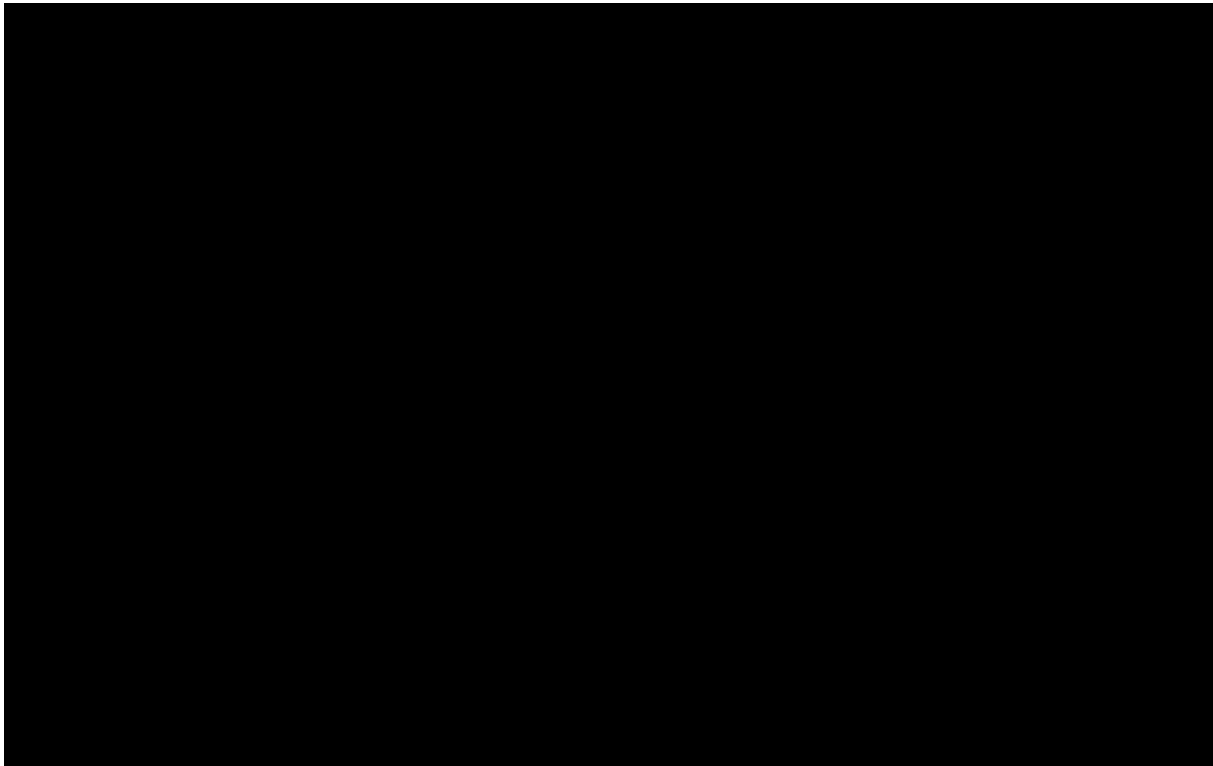


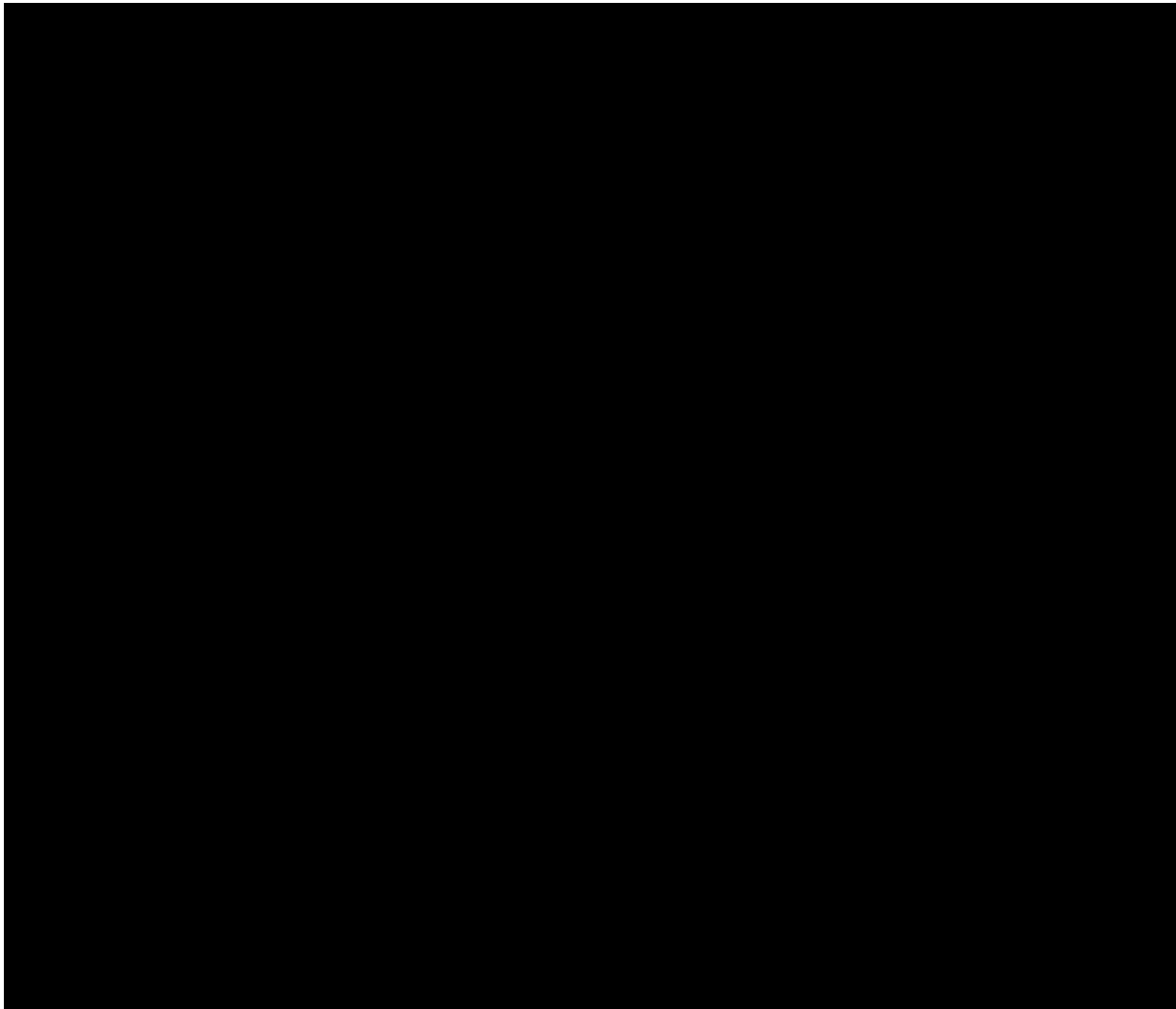
  	  	  	 

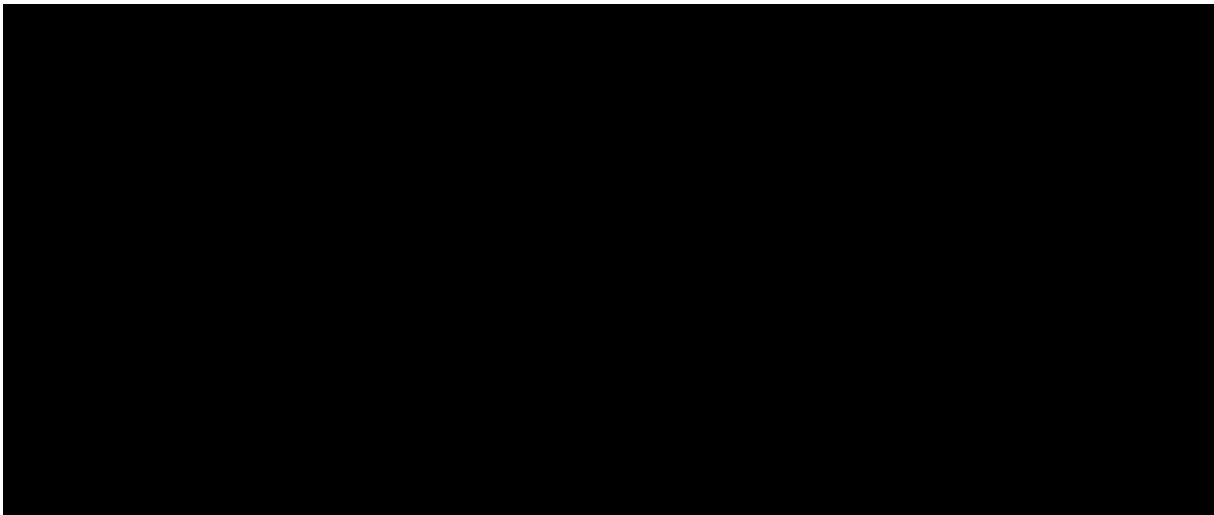
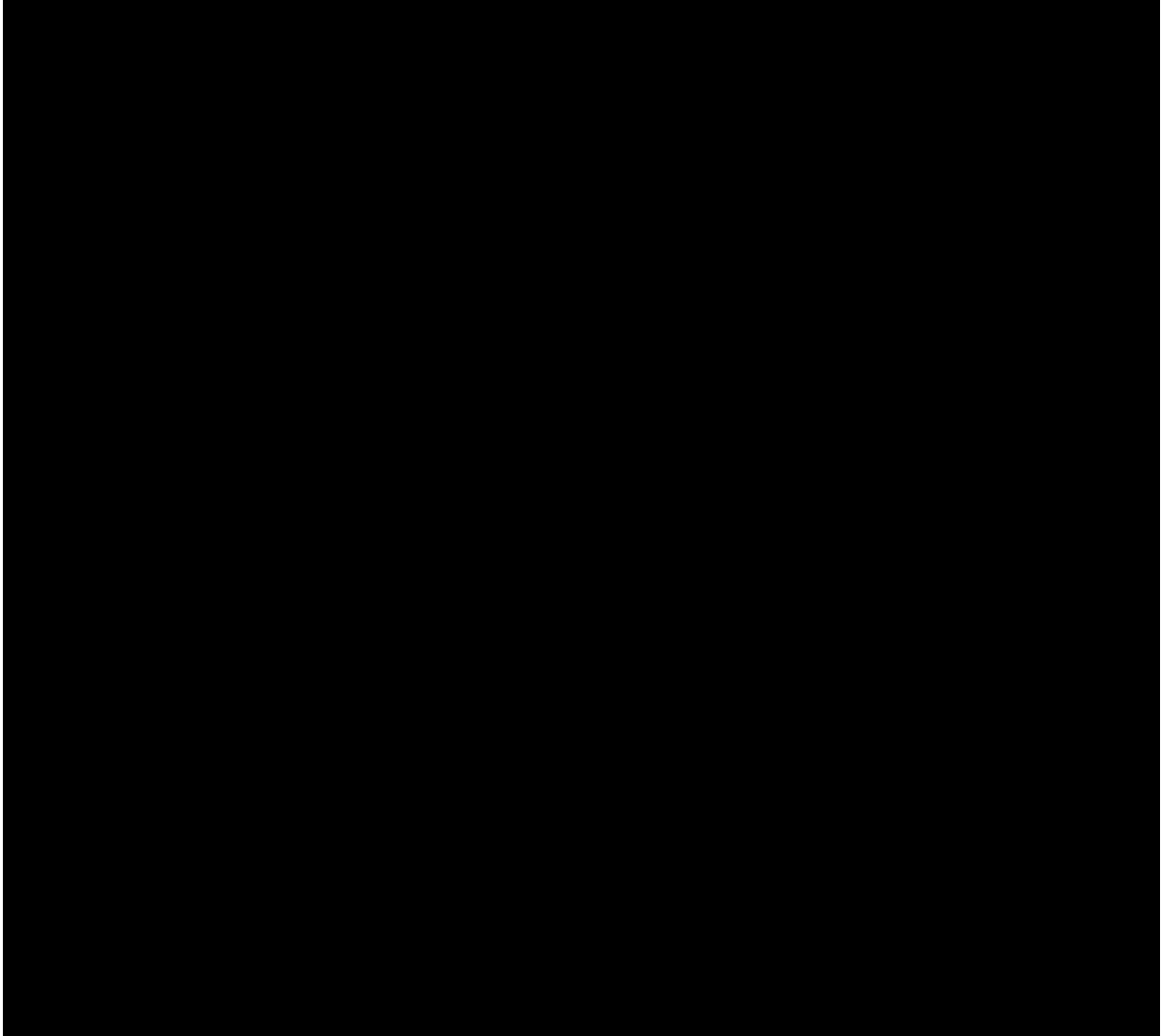


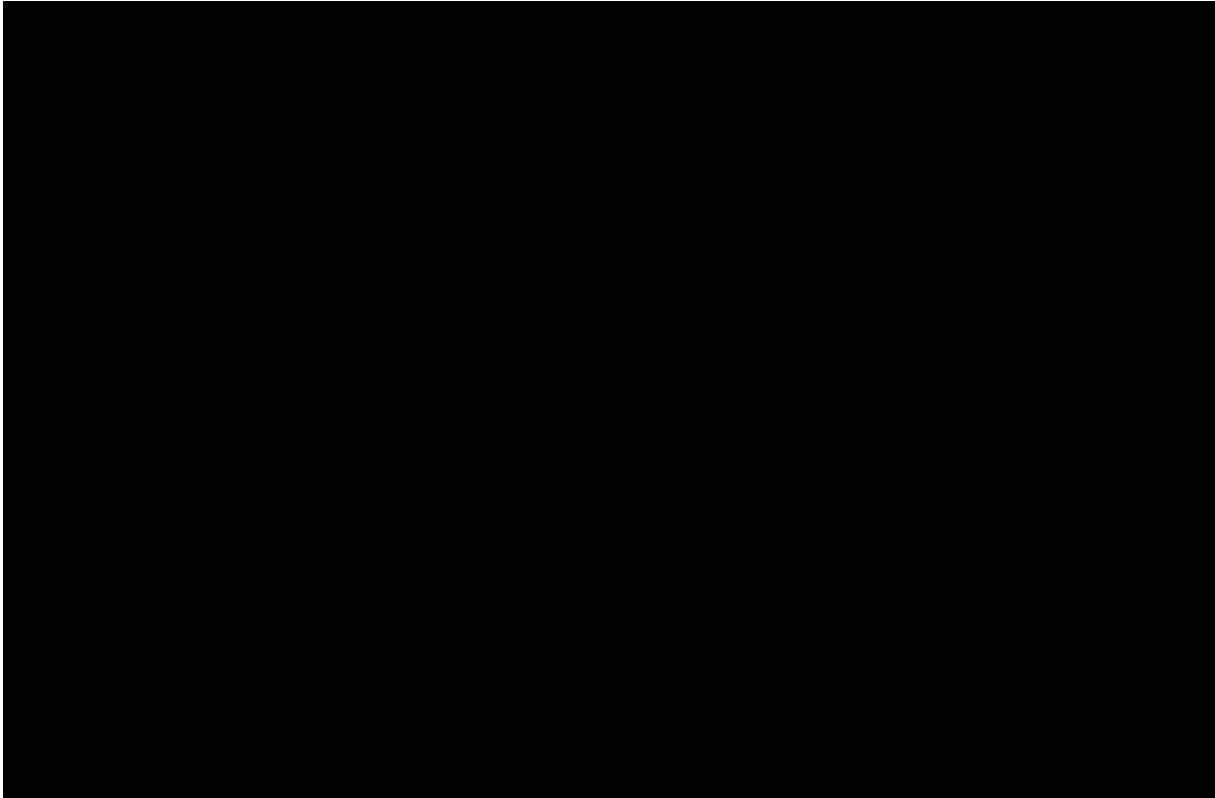
---

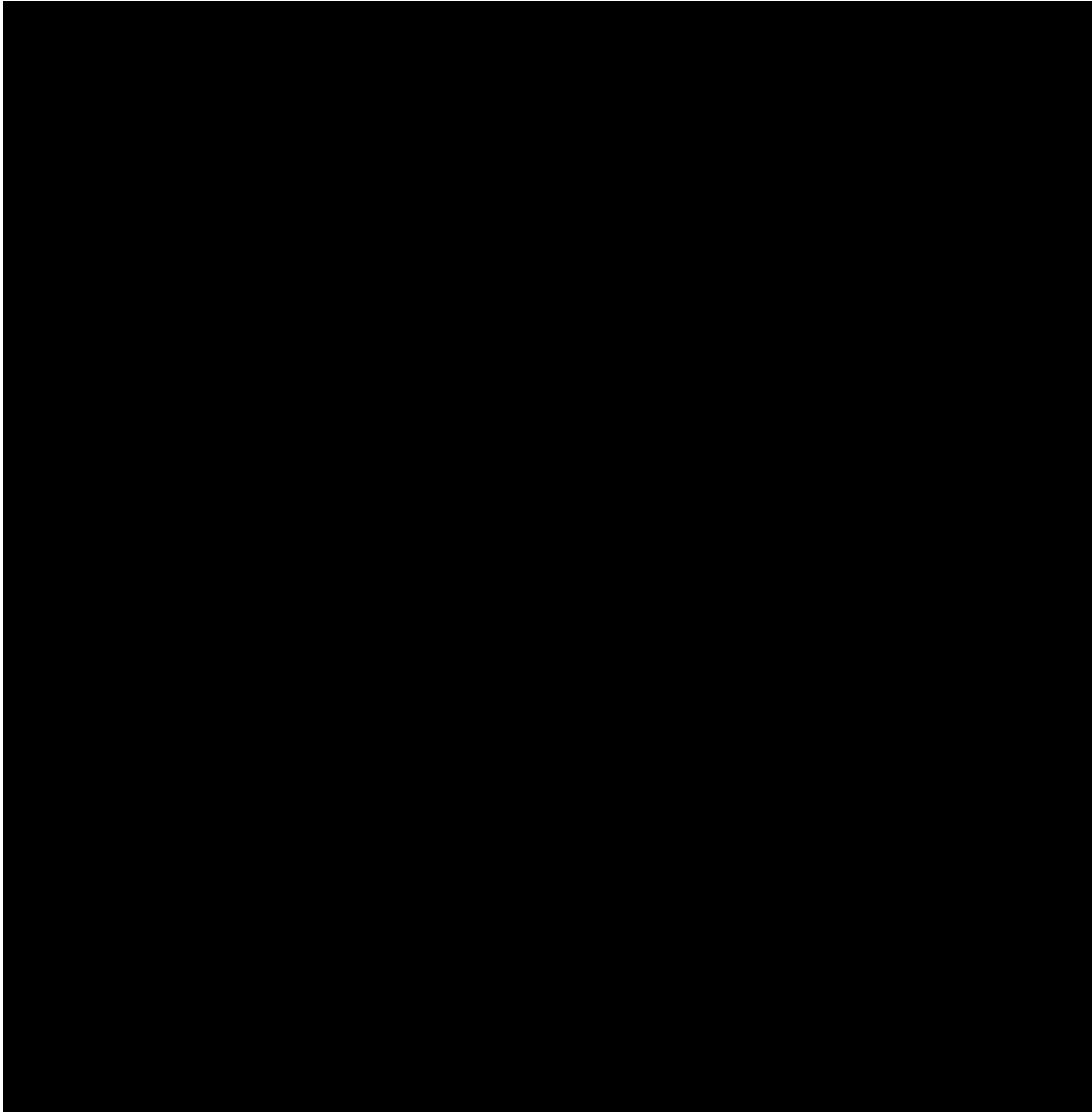












---

## 9. Spis tabel

Tabela 1. Skala Gleasona vs skala ISUP .....	21
Tabela 2. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na mHSCP oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce ..	28
Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi™ .....	43
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje .....	48
<b>Tabela 5. Charakterystyka komparatorów .....</b>	<b>55</b>
Tabela 6. Schemat PICOS .....	66
Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	68

---



---

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Stadia kliniczne przebiegu raka prostaty.....18

---

## 11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Armstrong 2019	Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P. i in., 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, 37(32):2974-2986
ASCO 2018	Morris M., Rumble R., Basch E. I in. Optimizing anticancer therapy in metastatic non-castrate prostate cancer: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2018; 36: 1521-39
AUA 2020	Lowrance W., Breaux R., Chou R. I in. Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline 2020
Carioli 2020	Carioli G., Bertuccio P., Boffetta P. i in., European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer, Ann Oncol. 2020; 31(5):650-658
Cattrini 2019	Cattrini C., Castro E., Lozano R. i in. Current treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cancers (Basel) 2019 ; 11(9) : 1355
ChPL Apo-Flutam®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Flutam® <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Apo_Flutam_tabl_powl_250_mg.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Apo_Flutam_tabl_powl_250_mg.pdf</a> (data dostępu: 11.04.2022 r.)
ChPL Bicalutamide Polpharma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bicalutamide Polpharma® <a href="https://www.polfawarszawa.pl/products/chpl/smpc-bicalutamide-polpharma-50-mg-2016-09pl.pdf">https://www.polfawarszawa.pl/products/chpl/smpc-bicalutamide-polpharma-50-mg-2016-09pl.pdf</a> (data dostępu: 11.04.2022 r.)
ChPL Diphereline SR®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphereline SR®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Diphereline_SR_11_25_mg_prosz_rozp_sporz_zaw_przed_uwaln_wstrzyk_11_25mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Diphereline_SR_11_25_mg_prosz_rozp_sporz_zaw_przed_uwaln_wstrzyk_11_25mg.pdf</a> (data dostępu : 22.03.2021 r.)
ChPL Docetaksel-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaksel-Ebewe®, <a href="https://baza-lekow.com.pl/download/docetaxel-ebewe-lek-ulozka-chpl-opinie-dawkowanie-charakterystyka/">https://baza-lekow.com.pl/download/docetaxel-ebewe-lek-ulozka-chpl-opinie-dawkowanie-charakterystyka/</a> (data dostępu : 22.03.2021 r.)
ChPL Eligard®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eligard®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Eligard_pro_i_roz_do_spo_roz_do_wstrzy_22_5.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Eligard_pro_i_roz_do_spo_roz_do_wstrzy_22_5.pdf</a> (data dostępu : 22.03.2021 r.)
ChPL Firmagon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Firmagon®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Firmagon_80_120.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Firmagon_80_120.pdf</a> (data dostępu : 22.03.2021 r.)
ChPL Reseligo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reseligo®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Reseligo_3_6mg_implant.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Reseligo_3_6mg_implant.pdf</a> (data dostępu :22.03.2021 r.)
ChPL Xofigo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu : 22.03.2021 r.)
ChPL Xtandi™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™,
Crawford 2020	Crawford E., Andriole G., Freedland S. i in. Evolving understanding and categorization of prostate cancer: preventing progression to metastatic castration-resistant prostate cancer: RADAR IV. The Canadian Journal of Urology 2020; 27(5): 10352-62
Crook 2013	Crook J., Fernandez Ots A. Czynniki rokownicze w nowo rozpoznanym raku gruczołu krokowego i ich wpływ na wybór leczenia. Semin Radiat Oncol 2013; 23:165-172
Davis 2019	Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R. i in., Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer, N Engl J Med. 2019, 381(2):121-131
Didkowska 2009	Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Warszawa 2009

Referencja	Opis bibliograficzny
EAU 2020	Mottet N., Cornford P., van der Bergh R.C.N. I in. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer. 2020
EMA enzalutamid 2021	<a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h846.htm">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h846.htm</a> (data dostępu 20.05.2021 r.)
Ferro 2021	Ferro M., Lucarelli G., Crocetto F. i in., First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review with novel findings, Hematology 2021, 157(103198):1-8
Fizazi 2017	Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):352-60.
Francini 2018	Francini E., Gray K.P., Xie W. i in., Time of Metastatic Disease Presentation and Volume of Disease are Prognostic for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC), Prostate 2018, 78(12):889-895
Hall 2019	Hall F., de Freltas H.M., Kerr C. i in., Estimating utilities/disutilities for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and treatment-related adverse events, Quality of Life Research 2019, 28:1191-1199
Higgins 2011	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 22.02.2021 r.)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf</a> (data dostępu: 22.02.2021 r.)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, <a href="http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/">http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/</a> (data dostępu: 23.06.2021 r.)
Kyriakopoulos 2018	Kyriakopoulos C., Chen Y.-H., Carducci M. A. i in. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol 2018; 36: 1080-1087
Mottet 2014	Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. European Association of Urology guidelines on prostate cancer. 2014.
Mottet 2018	Mottet N., De Santis M., Briers E. i in., Updated Guidelines for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Abiraterone Acetate Combined with Castration Is Another Standard, European urology 2018, 73:316-321
Moul 2012	Moul J., Dawson N. Quality of life associated with treatment of castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. Cancer investigation 2012; 30:1-12
MPZ 2018	Mapy Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii 2018, <a href="https://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/">https://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/</a> (data dostępu: 01.04.2022 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
PDQ®	Prostate Cancer Screening (PDQ®) – Health Professionam Version. PDQ screening and prevention editorial board. Published online: April 22, 2020 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65945/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65945/</a> (data dostępu : 29.10.2020)
Pham 2016	Pham T., Sadowski M., Li H. i in. Advances in hormonal therapies for hormone naive and castration-resistant prostate cancers with or without previous chemotherapy. Exp Hematol Oncol 2016 ; 5 :15
PTOK 2013	Stelmach A., Potemski P. I in. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 2013
PTU 2011	Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. i in. Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza. Polskie Towarzystwo Urologiczne 2011

Referencja	Opis bibliograficzny
PTU 2019	Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Urologiczne 2019
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Skiba 2015	Skiba R, Syryło T., Ząbkowski T. Diagnostyka i leczenie raka stercza u mężczyzn w podeszłym wieku. <i>Pediatr Med Rodz</i> 2015; 11(1): 39-47
Stenzl 2020	Stenzl A., Dunshee C., De Giorgi U. i in., Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: an Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study, <i>Eur Urol</i> 2020, 78(4):603-614
Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Szymański 2011	Szymański M. Rak prostaty. <i>Gazeta Pacjenta</i> 2011 1(38): 13-15
Tsao 2020	Tsao P.A., Caram M.E.V., Factors to Guide Treatment Selection for Hormone-Sensitive Metastatic Prostate Cancer, <i>Cancer J</i> 2020, 26:76-82
UICC 2017	Union for International Cancer Control. Annual report 2017. <a href="https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/UICC-2017-Annual-Report-0618_FA.pdf">https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/UICC-2017-Annual-Report-0618_FA.pdf</a> (data dostępu : 20.02.2021 r.)
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wojciechowska 2020	<a href="http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf">http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf</a> (data dostępu 2.07.2021 r.)
Wysocki 2014	Wysocki W. Rak prostaty. <i>Medycyna praktyczna</i> <a href="https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/100849,rak-gruczolu-krokowego">https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/100849,rak-gruczolu-krokowego</a> (data dostępu: 22.03.2021 r.)
Zaręba 2016	Zaręba I., Stelmaszewska J., Siemionow K. i in. Jakość życia pacjentów ze stwierdzonym rakiem prostaty. <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> 2016; 4(49)
<b>WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE</b>	
ASCO 2021	Virgo K.S., Rumble R.B., de Wit R. i in., Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update, <i>J Clin Oncol.</i> 2021; 39(11):1274-1305
AUA 2020	Lowrance W., Breau R., Chou R. I in. Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline 2020
CUA 2020	So A.I., Chi K.N., Danielson B. i in., Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naive and castration-sensitive prostate cancer, <i>Can Urol Assoc J.</i> 2020; 14(2):17-23.
EAU 2020	Mottet N., Cornford P., van der Bergh R.C.N. I in. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer. 2020
EMA apalutamid 2019	Zgoda EMA na dopuszczenie apalutamidu do stosowania w mHSPC <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada</a> (data dostępu: 22.03.2021 r.)
ESMO 2020	Parker C., Castro E., Fizazi K. I in. Prostate cancer: ESMO Clinical practise guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of oncology</i> 2020; 31(9):1119-1134
FDA apalutamid 2019	Zgoda FDA na dopuszczenie apalutamidu do stosowania w mHSPC <a href="https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-">https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-</a>

Referencja	Opis bibliograficzny
	apalutamide-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer (data dostępu: 22.03.2021 r.)
FDA enzalutamid 2019	Zgoda FDA na dopuszczenie enzalutamidu do stosowania w mHSPC <a href="https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-enzalutamide-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer">https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-enzalutamide-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer</a> (data dostępu: 22.03.2021 r.)
G-BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Enzalutamide (new therapeutic indication: prostate cancer, metastatic, hormone-sensitive, combination with androgen deprivation therapy) <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8038/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_TrG_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8038/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_TrG_EN.pdf</a> (data dostępu: 31.03.2022)
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer. 2020
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence, Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta712/documents/final-appraisal-determination-document">https://www.nice.org.uk/guidance/ta712/documents/final-appraisal-determination-document</a> (data dostępu: 31.03.2022)
PTU 2019	Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Urologiczne 2019
SEOM 2021	González Del Alba A., Méndez-Vidal M.J., Vazquez S. i in., SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020), Clin Transl Oncol. 2021; 23(5):969-979
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium enzalutamide 40mg film-coated tablets (Xtandi®) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6666/enzalutamide-xtandi-final-jan-2022-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6666/enzalutamide-xtandi-final-jan-2022-for-website.pdf</a> (data dostępu: 31.03.2022)