



IGNORANTIA NOCET

Cabazitaxel EVER Pharma (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.3

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, 20.10.2022 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

20 października 2022 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.33.2022.AM.15 z dnia 4 października 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[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 Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogenez.....	15
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	20
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	20
3.5.2. Rokowanie i powikłania	22
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	23
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	25
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	27
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	27
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	40
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	41
4. Interwencja – kabazytaksel.....	43
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania kabazytakselu	48

5. Komparator	59
5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	59
5.2. Opis komparatorów	64
6. Efekty zdrowotne.....	69
7. Rodzaj i jakość dowodów	72
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	73
7.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	77
8. Załączniki	78
8.1. Stanowisko eksperów klinicznych	78
8.1.1. Ekspert 1	79
8.1.2. Ekspert 2.....	82
8.1.3. Ekspert 3.....	85
8.1.4. Ekspert 4.....	88
9. Spis tabel	91
10. Spis rysunków	92
11. Bibliografia.....	93

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABI	octan abirateronu
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> – deprywacja androgenowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUA	ang. <i>American Urological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
dMMR	ang. <i>deficiencies in DNA mismatch repair</i> – zaburzenia w genach odpowiadających za naprawę DNA
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DOC	docetaksel
DRE	ang. <i>digital rectal examination</i> – przedodbytnicze badanie gruczołu krokowego
EANM	ang. <i>European Association of Nuclear Medicine</i> – Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
ESTRO	ang. <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
ESUR	ang. <i>European Society of Urogenital Radiology</i> – Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HRPC	ang. <i>hormone-refractory prostate cancer</i> – hormonooporny rak gruczołu krokowego
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IARC	ang. <i>International Agency for Research on Cancer</i> – Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
JGP	Jednorodne Grupy Chorych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LHRH/GnRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący / ang. <i>gonadotrophin releasing hormone</i> – gonadoliberyna
mCRPC	ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
MFS	ang. <i>metastasis-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od przerzutów
mpMRI	ang. <i>multiparametric magnetic resonance imaging</i> – multiparametryczny rezonans magnetyczny
MSI-H	ang. <i>microsatellite instability-high</i> – wysoka niestabilność mikrosatelitarna
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
nmCRPC	ang. <i>nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCWG	ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i> – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRO	ang. <i>patient-reported outcomes</i> – punkty końcowe raportowane przez chorego
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
PSADT	ang. <i>PSA doubling time</i> – czas podwojenia PSA
PSAV	ang. <i>PSA velocity</i> – tempo wzrostu stężenia PSA
PSMA PET/CT	ang. <i>prostate-specific membrane antigen positron emission tomography / computed tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową z oznakowaniem antygenu błonowego gruczołu krokowego
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RADAR	ang. <i>Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence</i> – grupa zajmująca się opracowaniem zaleceń dotyczących radiograficznej oceny mającej na celu wykrycie nawrotu w zaawansowanej chorobie

Skrót	Rozwinięcie
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RTOG	ang. <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> – Grupa ds Radioterapii Onkologicznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
TNM	ang. <i>Tumor, Lymph Nodes, Metastasis</i> – guz, węzły chłonne, przerzuty; klasyfikacja zaawansowania nowotworów
TMB	ang. <i>mismatch repair deficient</i> - zaburzenia mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA
TPUS	ang. <i>transperineal ultrasonography</i> – ultrasonografia przezkroczoza
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 Upssali), 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):

Dorośli mężczyźni, chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Szczegółowy opis populacji wnioskowanej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.

Biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazanie interwencji badanej oraz aktualną praktykę kliniczną, kabazytaksel może być zastosowany w określonych miejscach w ścieżce leczenia¹:

I. Po leczeniu DOC:

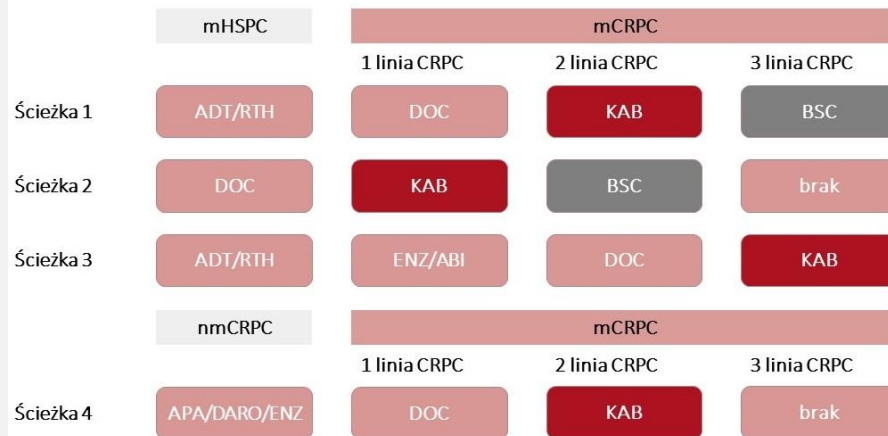
- DOC → KAB

II. Po leczeniu DOC i ART (ENZ lub ABI)

- DOC → ENZ/ABI → KAB
- ENZ/ABI → DOC → KAB

Możliwe ścieżki leczenia KAB we wnioskowanej populacji ilustruje poniższy schemat.

POPULACJA



INTERWENCJA

Kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc., podawanej w 1-godz. infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.

Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®*.

¹ Szczegółowy opis pozycjonowania kabazytakselu w ścieżce leczenia przedstawiono w Rozdziale 5.1

	<p>Kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym działającym przez zakłócenie sieci połączeń mikrotubul w komórkach. Kabazytaksel wiąże się z tubuliną i pobudza proces odkładania się tubuliny do mikrotubul, hamując równocześnie ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki.</p> <p>Kabazytaksel wykazuje szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego przeciwko zaawansowanym ludzkim nowotworom przeszczepionym ksenogenicznie u myszy. Kabazytaksel wykazuje aktywność wobec nowotworów podatnych na działanie docetakselu. Ponadto, kabazytaksel wykazuje aktywność w modelach nowotworów niewrażliwych na chemioterapię zawierającą docetaksel.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">KOMPARATOR</p>	<p>Na podstawie wytycznych klinicznych oraz określonej praktyki klinicznej w Polsce definiowanej Programem lekowym B.56 określono możliwe ścieżki leczenia kabazytaksem, a dla każdej z określonych ścieżek wskazano odpowiedni komparator. <u>Wybór komparatora został potwierdzony w stanowisku eksperów klinicznych zajmujących się leczeniem raka prostaty.</u></p> <p>W zależności od miejsca zastosowania kabazytakselu w ścieżce leczenia komparatorem będą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki nakierowane na receptor androgenowy (octan abirateronu i enzalutamid). • Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)² np. leki przeciwbólowe, kortykosteroidy. <p>Poniżej wskazano miejsca w ścieżce leczenia, w których ART oraz BSC stanowią komparator dla KAB:</p> <p>I. Po leczeniu DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ART (ENZ lub ABI) <p>II. Po leczeniu DOC i ART (ENZ lub ABI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ENZ/ABI → BSC • ENZ/ABI → DOC → BSC
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">NIEZASPOKOJONA POTRZEBA LECZNIA</p>	<p>Rak gruczołu krokowego jest obecnie najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce. Stanowi ponad 19% wszystkich zachorowań i przyczynia się do 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Dodatkowo w Polsce liczba nowo rozpoznawanych zachorowań na RGK szybko się zwiększa – każdego roku notuje się około 2-2,5% więcej nowych zachorowań niż w poprzednim [Opracowanie AOTMiT 2019, KRN 2017a].</p> <p>Wśród chorych z nowotworem zaawansowanym miejscowo i leczonych zachowawczo przeżycie wynosi średnio 4,5 roku, natomiast z przypadku rozsiajanego nowotworu jedynie 1-3 lat [OP AOTMiT 2019].</p> <p>Wytyczne kliniczne we wnioskowanej populacji zalecają kabazytaksel, octan abirateronu, enzalutamid i rad-233. Z perspektywy klinicznej istotne jest, aby rozszerzyć spektrum terapeutyczne dostępnych terapii, co może umożliwić lekarzom podejmowanie decyzji klinicznych indywidualnie uzależnionych od stanu zdrowia chorego. Tym bardziej biorąc pod uwagę różnice w mechanizmie działania poszczególnych leków, korzystne jest udostępnienie chorym wszystkich opcji terapeutycznych, które są zalecane przez wytyczne kliniczne. Co więcej, kabazytaksel mógłby być jedyną aktywną opcją terapeutyczną u chorych, którzy doświadczyli progresji po leczeniu docetaksem i terapią androgenową, a jednocześnie nie kwalifikują się do leczenia radem-223. Według wytycznych klinicznych zastosowanie radu-223 jest ograniczone do populacji z przewagą zajęcia kości, bez przerzutów trzewnych. Ponadto zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych liczba chorych leczonych radem-233 we wnioskowanej populacji wynosi jedynie ok. 200 chorych rocznie. W związku z powyższym u większości chorych po niepowodzeniu leczenia docetaksem i terapią androgenową stosowane jest jedynie leczenie objawowe.</p> <p>Produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych z mCRPC. Według danych klinicznych kabazytaksel jest lekiem cytotoksycznym, który znacząco poprawia rokowanie chorych. Lek ten stanowi opcję leczenia systemowego u chorych z mCRPC po niepowodzeniu leczenia docetaksem. Kabazytaksel to skuteczny lek u chorych z progresją w trakcie trwania lub po zakończeniu leczenia docetaksem, zachowujący swoją aktywność także u chorych, u których progresja następuje po zastosowaniu nowych leków</p>

² Szczegółowy opis leków stosowanych w ramach BSC oraz ich dawkowanie przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

	ukierunkowanych na szlaki sygnałowe zależne od aktywności receptora androgenowego [Żołnierek 2019].
PUNKTY KOŃCOWE	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite chorych;• czas przeżycia wolnego od progresji choroby• progresja, odpowiedź PSA;• ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu);• profil bezpieczeństwa. <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>
METODYKA	<ul style="list-style-type: none">• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).³• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).• Badania jednoramienne.• Publikacje pełnotekstowe.• Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.• Publikacje w językach: polskim i angielskim.

³ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

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 Cabazitaxel EVER Pharma® (kabazytaksel) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu 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 *Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cabazitaxel EVER Pharma®* (kabazytaksel) jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma® (kabazytaksel) w ramach programu lekowego B.56. *Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego do leczenia kabazytakselem kwalifikują się chorzy spełniający poniższe kryteria:*

- 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;
- 2) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 3;
- 3) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml;
 - a) w przypadku leczenia raka gruczołu z przerzutami w trakcie lub po stosowaniu chemioterapii z udziałem docetakselu:
 - lub wystąpienie objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;
- 4) stan sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG;
- 5) wiek powyżej 18. roku życia.

Wcześniejsza terapia z zastosowaniem octanu abirateronu, enzalutamidu, darolutamidu, apalutamidu lub radiofarmaceutyków nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania kabazytakselu.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu określonym zapisami *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Cabazitaxel EVER Pharma®*.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak gruczołu krokowego to jeden z najczęściej występujących nowotworów złośliwych wśród mężczyzn. Progresa raka gruczołu krokowego następuje w sposób ciągły, jednak, na podstawie specyficznych parametrów biologicznych i klinicznych, można w jej przebiegu wyróżnić stany kliniczne pozwalające przydzielić chorych do odpowiednich interwencji terapeutycznych. Podstawą terapeutyczną w zaawansowanym raku gruczołu krokowego jest leczenie hormonalne, które ostatecznie prowadzi do obniżenia aktywności androgenowej. Terapia ta polega na wdrożeniu deprywacji androgenowej (ADT), przy wykorzystaniu terapii farmakologicznej lub kastracji chirurgicznej (orchidektomia). Leczenie to prowadzi do ablacji (blokady) androgenowej, co umożliwia zachowanie kastracyjnego stężenia testosteronu. Progresa choroby, mimo stosowania ADT, jest równoznaczna z wystąpieniem oporności na kastrację (CRPC⁴). U chorych na CRPC rozpoznanie przerzutów odległych na podstawie odpowiednich badań obrazowych stanowi główne kryterium umożliwiające rozróżnienie choroby przerzutowej od CRPC bez przerzutów [Głogowski 2015, Mateo 2018].

Według wytycznych Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego (EAU) z 2020 r., CRPC definiowany jest jako obecność kastracyjnego stężenia testosteronu tj. <50 ng/dl lub 1,7 nmol/l oraz jednej z następujących typów progresji choroby:

- progresji biochemicznej – wzrost stężenia PSA (antygen gruczołu krokowego) w kolejnych 3 badaniach wykonanych w odstępie jednego tygodnia, w tym dwa wzrosty stężenia PSA o >50% względem wartości początkowej (nadir) i wartość PSA >2 ng/ml, lub;
- progresji radiologicznej – pojawienie się nowych zmian: ≥2 nowych zmian kostnych lub zmian w tkance miękkiej według kryteriów RECIST (kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe). Obecność wyłącznie progresji objawowej musi być zakwestionowana i poddana dalszym badaniom. Nie jest to wystarczające kryterium diagnostyczne CRPC [EAU 2020].

⁴ wyniki badań klinicznych nad nowymi lekami przyczyniły się do zastąpienia wcześniej stosowanych terminów, takich jak HRPC (hormonooporny rak gruczołu krokowego), określeniem CRPC. Określenie HRPC wynikało z licznych obserwacji wskazujących na progresję choroby u chorych z zaawansowanym rakiem poddanych hormonoterapii II rzutu. Termin CRPC wprowadzono w celu podkreślenia, że intrakrynowe/parakrynowe wytwarzanie androgenów ma istotne znaczenie w oporności komórek raka prostaty w terapii działającej supresyjnie na stężenie testosteronu. CRPC jest bowiem oporny na kastrację, ale nadal hormonowrażliwy [Drewniak 2013, Heidenreich 2011, Saad 2010]

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację nowotworów gruczołu krokowego według kodów ICD [Opracowanie AOTMiT 2019].

Tabela 1.
Klasyfikacja nowotworów gruczołu krokowego

ICD-10	ICD9 CM	ICD-11
D40.0	236.5	2F77 – Nowotwór męskich narządów płciowych o niepewnym charakterze • 2F97 – Nowotwór męskich narządów płciowych o nieznanym charakterze
D07.5	233.4	2E67.5 – Rak <i>in situ</i> gruczołu krokowego
C61	185	2C82: • 2C82.0 – Gruczolakorak • 2C82.Y – Inne określone nowotwory złośliwe gruczołu krokowego 2C82.Z – Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego i nieokreślone

Gruczolakorak jest najczęstszym typem histologicznym RGK (75-98% wszystkich rozpoznań). Do innych i znacznie rzadziej spotykanych nowotworów prostaty zalicza się m.in. raka przewodowego, raka urotelialnego, raka płaskonabłonkowego, raka podstawnokomórkowego, mięsaka, guzy hematolimfoidalne, nerczaka płodowego, guza rabdoidalnego czy guzy zarodkowe. Rak *in situ* gruczołu krokowego może występować jako śródnabłonkowa neoplazja gruczołu krokowego, niskiego i wysokiego stopnia lub rak wewnątrzprzewodowy gruczołu krokowego [Opracowanie AOTMiT 2019].

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia CRPC nie jest jeszcze dobrze poznana. W patogenezie raka stercza rozważa się czynniki hormonalne, genetyczne, ekologiczne i zakaźne. Do najbardziej istotnych czynników ryzyka wystąpienia RGK zaliczany jest podeszły wiek (powyżej 50 r.ż.), pochodzenie etniczne, obciążenie rodzinne (ryzyko jest dwukrotnie większe, jeśli chorował krewny I stopnia, a jeśli choroba wystąpiła u min. 2 krewnych I stopnia, ryzyko jest wyższe 5-11 razy) oraz uwarunkowania genetyczne [EAU 2020, Opracowanie AOTMiT 2019].

Rak gruczołu krokowego rozpoznawany jest zazwyczaj u mężczyzn po 65. r.ż. Dziedziczny rak prostaty dotyczy około 9% zachorowań i jest rozpoznawany, jeśli występuje u przynajmniej 3 krewnych I stopnia lub u co najmniej 2 w wieku poniżej 55 lat. Mężczyźni pochodzenia afrykańskiego wykazują wyższą częstość występowania raka prostaty, a przebieg ich choroby

jest bardziej agresywny. Z kolei w populacji japońskiej występuje niższe ryzyko zachorowania na RGK w porównaniu z mężczyznami żyjącymi na zachodzie. Jednak ryzyko to zwiększy się, jeżeli Japończyk przeniesie się z Japonii do Kalifornii, osiągając poziom ryzyka zbliżony do charakterystycznego dla Amerykanów, co implikuje rolę czynników środowiskowych i dietetycznych w rozwoju choroby [EAU 2020].

W przypadku dziedzicznych predyspozycji genetycznych większe prawdopodobieństwo zachorowania na RGK występuje w przypadku obecności mutacji w genach BRCA1 lub BRCA2 oraz w zespole Lyncha [Opracowanie AOTMiT 2019].

RGK to nowotwór o wielogniskowym i heterogennym charakterze, cechuje go obecność wielu różnych subpopulacji komórek nowotworowych oraz hormonozależność. Po upływie około 12-24 miesięcy leczenie hormonalne za pomocą ADT traci skuteczność, a u chorych dochodzi do progresji choroby. Mimo oporności na manipulację hormonalną, RGK może pozostać wrażliwy na działanie androgenów. Terapia hormonalna obniża produkcję testosteronu przez jądra i indukuje mechanizmy adaptacyjne w komórkach raka gruczołu krokowego. W nadnerczach i tkance nowotworowej nadal kontynuowana jest synteza androgenów w ilości niezbędnej do wzrostu guza (stymulacja autokrynną), mimo utrzymującego się kastracyjnego stężenia testosteronu. W komórkach CRPC u chorych z kastracyjnym stężeniem testosteronu w surowicy krwi szlak androgeny-receptor androgenowy pozostaje stale aktywny. W związku z odkryciem powyższego mechanizmu, stwierdzono, że do głównych przyczyn rozwoju CRPC należy nadekspresja receptora androgenowego w komórkach RGK oraz wzrost syntezy androgenów w komórkach RGK (wytwarzanie *de novo* androgenów oraz produkcja testosteronu i dihydrotestosteronu z androgenów nadnerczowych) [EAU 2020, Szliszka 2013, Szliszka 2013a].

Gruczoł krokowy dzieli się na 2 obszary: strefę środkową (okołocewkową) i obwodową. To narząd rosnący przez całe życie (masa prostaty w 21.-30. r.ż. wynosi ok. 20 g, w 70 r.ż. od ok. 35 g do nawet do 100 g). Wraz z jego wzrostem w gruczole pojawiają się guzki utrudniające przepływ moczu z pęcherza do cewki moczowej. Rozrost guzkowy może stanowić podstawę do rozwinięcia się RGK. Do rozwoju gruczolakoraka najczęściej dochodzi w strefie obwodowej (75% przypadków), rzadziej w strefie przejściowej (20%) lub środkowej (5%) [Opracowanie AOTMiT 2019].

Charakterystyczna cecha raka gruczołu krokowego to szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonерwowych. W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do

naciekania torebki stercza, zajęcia pęcherzyków nasiennych, szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych. W efekcie dochodzi do rozwoju wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu choroby zazwyczaj towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych oraz przerzuty odległe. Przerzuty drogą naczyń chłonnych powstają w węzłach zastłonowych, biodrowych, a następnie okołoaortalnych, nadobojczykowych i pachwinowych zewnętrznych. Przerzuty odległe powstają w wyniku rozprzestrzenienia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Powstają one w kościach miednicy, kręgosłupa, żeber i górnych nasad kości udowych oraz w narządach miękkich (np. wątroba, płuca) [Opracowanie AOTMiT 2019].

3.4. Rozpoznawanie

Podstawowymi narzędziami służącymi w diagnostyce raka gruczołu krokowego są:

- badanie *per rectum* – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego (DRE);
- oznaczenie stężenia PSA w surowicy;
- ultrasonografia z biopsją stercza i oszacowaniem stopnia zaawansowania oraz stopnia złośliwości choroby według skali Gleasona [EAU 2020].

Ostatecznego rozpoznania dokonuje się na podstawie weryfikacji histopatologicznej gruczolakoraka w wycinkach gruczołu krokowego pobranych metodą biopsji rdzeniowej lub w próbkach pobranych w trakcie przezcewkowej resekcji stercza (TURP) bądź prostatektomii łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Czulość biopsji prostaty wynosi ok.53%. [EAU 2020, Opracowanie AOTMiT 2019].

Większość przypadków RGK znajduje się w strefie obwodowej gruczołu krokowego i może być wykryta za pomocą DRE, jeśli jego objętość wynosi $\geq 0,2$ ml. U ok. 18% chorych RGK rozpoznaje się tylko na podstawie nieprawidłowego wyniku DRE, niezależnie od stężenia PSA. Nieprawidłowy DRE u chorych ze stężeniem PSA ≤ 2 ng/ml ma dodatnią wartość predykcyjną wynoszącą od 5% do 30%. Nieprawidłowy wynik badania DRE jest bezwzględnym wskazaniem do wykonania biopsji, ze względu na zwiększone ryzyko złośliwości nowotworu [EAU 2020].

PSA jest proteazą serynową produkowaną niemal wyłącznie przez nabłonek gruczołowy gruczołu krokowego. Nie jest to biologiczny znacznik (marker) swoisty dla RGK, jednak jest swoisty dla tkanki tego gruczołu. Do zwiększenia stężenia PSA w surowicy może dojść u chorych z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, zapaleniem gruczołu krokowego lub

u mężczyzn, u których istnieją inne zmiany w gruczole krokowym, bez charakteru nowotworu złośliwego. Oznaczanie stężenia PSA w surowicy stosuje się powszechnie w diagnostyce RGK, a jego rola w rozpoznawaniu i określaniu stopnia zaawansowania RGK zwiększa się. W diagnostyce różnicowej między RGK a łagodnym rozrostem gruczołu krokowego wykorzystuje się stosunek wolnego do całkowitego PSA. Badanie PSA ma także znaczenie w monitorowaniu nawrotu choroby nowotworowej po wstępnym leczeniu oraz w ocenie skuteczności terapii. Stężenie PSA, jako zmienna niezależna, jest lepszym czynnikiem prognostycznym raka niż badanie DRE lub ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS) [EAU 2020, Opracowanie AOTMiT 2019].

Konieczność wykonania biopsji stercza powinno ocenić się na podstawie stężenia PSA i/lub nieprawidłowego badania DRE. Należy również wziąć pod uwagę wiek chorego, potencjalne choroby towarzyszące i konsekwencje związane z leczeniem. Jednorazowo podwyższone stężenie PSA nie jest wskazaniem do natychmiastowej biopsji. Stężenie PSA weryfikuje się po kilku tygodniach w tym samym laboratorium, tą samą metodą oznaczania w standardowych warunkach. Wykonywanie biopsji pod kontrolą ultrasonografii (dostęp przezodbytniczy (TRUS) lub przekroczozy (TPUS)) obecnie stanowi standard. Wskaźniki wykrywalności nowotworów są porównywalne dla obu metod, jeśli są wykonywane bez wcześniejszego obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego. Niektóre dowody sugerują jednak zmniejszenie ryzyka zakażeń podczas stosowania metody TPUS [EAU 2020].

Badania obrazowe umożliwiają dalszą ocenę zaawansowania raka gruczołu krokowego. Czułe techniki obrazowania, np. pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową z oznakowaniem antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA PET/CT) lub rezonans magnetyczny całego ciała, mogą przyczynić się do większej rozpoznawalności choroby przerzutowej we wczesnym stadium. Stosuje się także scyntyografię kości (u chorych z objawami wskazującymi na możliwość wystąpienia przerzutów do kości), tomografię komputerową, rezonans magnetyczny czy rentgenografię klatki piersiowej. Badania te umożliwiają ocenę zaawansowania choroby i wykrycie ewentualnych przerzutów do innych narządów [EAU 2020].

Ocena stopnia złośliwości i zaawansowania choroby

Złośliwość raka gruczołu krokowego ocenia się według skali (sumy) Gleasona, która stanowi sumę dwóch stopni złośliwości dominujących w materiale pobranym w czasie biopsji, oznaczonych w zakresie od 1 (najmniej złośliwy) do 5 (najbardziej złośliwy). Suma punktów

dwóch dominujących typów złośliwości guza przyjmuje wartości od 2 do 10, przy czym 2 odpowiada najmniejszej złośliwości, a 10 – największej. Utkanie można uznać za odpowiadające „dominującemu” typowi złośliwości, jeśli obejmuje co najmniej 5% materiału tkankowego uzyskanego za pomocą biopsji. Nowotwory o niskim stopniu złośliwości (poniżej 6) rosną powoli, a prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów jest małe. Nowotwory o wysokim stopniu złośliwości (8-10), czyli tzw. agresywne, zazwyczaj rozrastają się szybciej. Wyższe jest również prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów [PTOK 2013, Opracowanie AOTMiT 2019].

Rak gruczołu krokowego klasyfikuje się również według stopnia zaawansowania, który oceniany jest w skali TNM. Ocena uwzględnia trzy najistotniejsze cechy w rozwoju choroby nowotworowej:

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

W ocenie stopnia złośliwości wykorzystuje się także skalę ISUP, która ogranicza liczbę możliwych stopni do pięciu, w celu ujednoczenia oceny raka gruczołu krokowego z tymi dla innych nowotworów, wyeliminowania anomalii sprawiającej, że najwyżej zróżnicowane nowotwory gruczołu krokowego mają ocenę 6 w skali Gleasona oraz w zdefiniowaniu rozróżnienia pomiędzy wynikiem w skali Gleasona 7(3+4) a 7(4+3). [EAU 2020]

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

Tabela 2.
Skala Gleasona vs skala ISUP

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

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny, powikłania

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

Dolegliwości związane z chorobą gruczołu krokowego są nieswoiste dla raka. Należą do nich:

- zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego:
 - trudność w rozpoczęciu mikcji, szczególnie po nocnym spoczynku, zwężenie strumienia moczu i osłabienie jego siły;
 - uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza;
 - konieczność stosowania parcia brzuszno podczas oddawania moczu.
 - zatrzymanie moczu:
 - wodonercze z upośledzeniem funkcji nerek i mocznicą.
 - zaburzenia gromadzenia moczu (podrażnieniowe) – zespół objawów określany jako LUTS, na który składają się:
 - zwiększona częstość oddawania moczu;
 - parcia naglące;
 - konieczność przerywania snu w celu opróżnienia pęcherza;
 - nietrzymanie moczu.
 - bóle lokalne, umiejscowione w obrębie miednicy mniejszej;
 - krwimocz;
 - hematospermia (rzadko);
 - zaburzenia potencji;
-

- przerzuty:
 - przerzuty do kości – w zaawansowanym raku prostaty występują przerzuty do kości o charakterze osteoblastycznym lub osteoblastyczno-osteolitycznym, począwszy od odcinka lędźwiowego. Choroba w fazie obecności przerzutów, daje objawy związane z ich lokalizacją, np. szczególnie: bóle kostne i złamania patologiczne;
 - przerzuty do innych narządów: objawy swoiste narządowo;
 - objawy zespołu hiperkalcemicznego: zaburzenia czynności nerek (wielomocz, kamica nerek), przewodu pokarmowego (zaburzenia łaknienia, nudności, wymioty, zaparcie, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, zapalenie trzustki, kamica dróg żółciowych), sercowo-naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, tachykardia, niemiarywość), objawy nerwowo-mięśniowe (osłabienie siły mięśniowej, osłabienie odruchów ścięgniastych, przemijające porażenie mięśni twarzy), objawy mózgowie (ból głowy, depresja, zaburzenia orientacji, senność, śpiączka) oraz odwodnienie [Opracowanie AOTMiT 2019].

Rak może szerzyć się, naciekając na przylegające narządy takie jak pęcherz moczowy, pęcherzyki nasienne i odbytnica. Komórki nowotworowe mogą również przenosić się z krwią i limfą, przyczyniając się do rozwoju przerzutów w węzłach chłonnych i odległych narządach. Wraz ze zwiększaniem zaawansowania choroby oraz w chwili pojawienia się przerzutów odległych mogą wystąpić bóle w okolicy kręgosłupa lędźwiowego, objawy ucisku rdzenia kręgowego, postępująca utrata masy ciała, narastające objawy związane z oddawaniem moczu (wymienione powyżej) i inne dolegliwości. [Petrasz 2015, Hong 2014, Wysocki 2014].

Przebieg naturalny

W większości przypadków RGK 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].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Wśród czynników rokowniczych wyróżnia się następujące kategorie:

- zależne od chorego – wiek, stan zdrowia chorego (oceniany np. na podstawie skali ECOG nazywanej też skalą Zubroda czy skalą WHO⁵), obecność chorób współistniejących;
- zależne od nowotworu – stopień zaawansowania nowotworu (na podstawie klasyfikacji TNM), punktacja w skali Gleasona, stężenie PSA, odsetek wycinków z naciekami nowotworu;
- zależne od leczenia – typ leczenia, dawki leków [AUA 2018, Crook 2013].

Około 5-10% RGK wykrywa się dopiero w zaawansowanym stadium choroby. Pierwszym objawem w tej grupie chorych są zwykle dolegliwości ze strony układu kostnego m.in. ból, ucisk innych wrażliwych struktur, rzadziej złamania wywołane przez przerzuty [OP AOTMiT 2019].

Przeżycie chorych zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz zastosowanych terapii. Po leczeniu radykalnym wskaźnik 5 – letniego przeżycia wynosi 70-80%, z kolei 10 lat przeżywa 50-75% chorych. Wśród chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej. Zwykle okres ten wynosi 18-36 miesięcy. Przeżycie u chorych z nowotworem miejscowo zaawansowanym, leczonych zachowawczo, wynosi średnio 4,5 roku, a u chorych w stadium rozsiałym jedynie od roku do 3 lat. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych wskazuje na chorobę uogólnioną, jednak metaanaliza grup ryzyka wykonana przez grupę

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

RTOG sugeruje, że chorzy z cechą N1 (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych), przy zachowanych innych korzystnych czynnikach prognostycznych, zwłaszcza z niewielkim stopniem złośliwości histologicznej w skali Gleason, mają stosunkowo dobre rokowanie. Dziesięcioletni czas przeżycia swoistego dla choroby nowotworowej – przeżycie swoiste dla RGK w zależności od zaawansowania nowotworu według RTOG waha się od 34% do 75% [OP AOTMiT 2019].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie – leczenie odroczone

Zaleca się stosowanie aktywnego nadzoru (AS) mającego na celu zminimalizowanie niepotrzebnego leczenia i monitorowania do momentu, w którym chory będzie go potrzebował. Polega na aktywnej obserwacji przebiegu choroby w oczekiwaniu na terapię leczniczą w przypadku postępu nowotworu. Chory pozostaje pod ścisłym nadzorem, a badania monitorujące jego stan wykonywane są w odpowiednich odstępach czasu.

Schemat wykonywania badań wg *NICE 2019* w ramach aktywnego nadzoru, dla których warunkiem jest rozpoznanie raka ograniczonego do gruczołu krokowego raka niskiego ryzyka oraz oczekiwana długość życia >10 lat:

- w pierwszej kolejności wykonuje się rezonans magnetyczny (mpMRI), o ile nie wykonano go wcześniej;
- w pierwszym roku: pomiar PSA co 3-4 miesięcy, monitorowanie kinetyki PSA, DRE po 6 miesiącach, mpMRI po 12-18 miesięcy, biopsja po 12 miesiącach;
- w drugim, trzecim i czwartym roku: pomiar PSA co 6 miesięcy, monitorowanie kinetyki PSA, DRE co 12 miesięcy, biopsja co 12 miesięcy;
- w roku piątym i każdym kolejnym po zakończeniu aktywnego nadzoru: pomiar PSA co 6 miesięcy, DRE co 12 miesięcy [NICE 2019].

Monitorowanie po leczeniu radykalnym i w trakcie farmakoterapii

U większości chorych obserwacja odbywa się według zalecanej częstotliwości po 3, 6 i 12 miesiącach w pierwszym roku po leczeniu radykalnym, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata, a później raz w roku. Rutynowa kontrola po radykalnym leczeniu uwzględnia wywiad i ocenę stężenia PSA a także, w razie potrzeby, badanie *per rectum*. Wywiad powinien być

ukierunkowany na objawy świadczące o nawrocie choroby, późne powikłania po leczeniu oraz aspekty psychologiczne. Wykonywanie badań obrazowych u chorych bez objawów lub cech wznowy biochemicznej uważa się za niezasadne. Jednokrotne stwierdzenie wzrostu stężenia PSA należy zweryfikować powtórным badaniem, zanim zostanie podjęta decyzja o wykonaniu pogłębionej diagnostyki w kierunku wznowy. Utrzymujące się wykrywalne stężenie PSA świadczy o istnieniu aktywnej choroby. Gwałtownie wzrastające stężenie PSA świadczy częściej o rozsiewie. Natomiast późny i powolny wzrost stężenia PSA jest charakterystyczny dla nawrotów miejscowych. W porównaniu z radykalną prostatektomią, obniżenie stężenia PSA do najniższego poziomu po radioterapii następuje dużo wolniej i niekiedy wynosi nawet ponad 3 lata. Obniżenie stężenia PSA poniżej 0,05 ng/ml wskazuje na dobre rokowanie. Czas podwojenia stężenia PSA (PSADT) zależy od umiejscowienia nawrotu. Jeśli PSADT wynosi kilkanaście miesięcy, może świadczyć o nawrocie miejscowym, natomiast PSADT wynoszący kilka miesięcy może wskazywać na rozsiew nowotworu. Badanie *per rectum* przeprowadza się u chorych z niezróżnicowanymi nowotworami lub w nowotworach niewywodzących się z tkanki gruczołowej stercza [Opracowanie AOTMiT 2019].

Monitorowanie w ramach programu lekowego w Polsce

Zgodnie z Programem Lekowym B.56 *Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)* monitorowanie leczenia obejmuje:

- oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące;
- obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji;
- inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;
- scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej.

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite chorych;
- odpowiedź PSA;
- ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakość życia, ból);
- profil bezpieczeństwa.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak gruczołu krokowego jest obecnie najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce. Stanowi ponad 19% wszystkich zachorowań i przyczynia się do 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Dodatkowo w Polsce liczba nowo rozpoznawanych zachorowań na RGK szybko się zwiększa – każdego roku notuje się około 2-2,5% więcej nowych zachorowań niż w poprzednim [Opracowanie AOTMiT 2019, KRN 2017a, Wysocki 2014]. 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 r. z raportu ESMO, wskaźnik śmiertelności (ang. *mortality*) dla RGK w Unii Europejskiej wyniesie 10,0 na 100 000, co oznacza spadek o 7,1% od 2015 roku. Polska jest jedynym krajem, dla którego szacuje się wzrost śmiertelności o 18% [Carioli 2020].

Wykrywalność raka gruczołu krokowego w ostatnim dwudziestoleciu istotnie wzrasta, przede wszystkim dzięki upowszechnieniu oznaczania stężenia PSA w surowicy, co umożliwia wykrywanie bezobjawowego raka gruczołu krokowego. Jednakże umieralność mężczyzn w wieku ≥ 65 lat z powodu RGK jest w ostatnich latach w Polsce na poziomie nieznacznie wyższym od przeciętnego dla Unii Europejskiej (w 2014 r. o niecałe 7%).

Starzenie się społeczeństw przyczynia się do zwiększenia populacji mężczyzn po 65. roku życia. Szacuje się, że w USA liczba mężczyzn w wieku powyżej 65 lat z rozpoznanym RGK wzrośnie od 2015 r. do 2030 r. o 70%. Podobnego trendu można oczekiwać w populacji europejskiej [Skiba 2015].

Zachorowania i zgony w Polsce

Dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że w 2018 roku w Polsce odnotowano 16 414 zachorowania i 5 574 zgony z powodu RGK. Z kolei prognozowana liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce w 2020 roku wynosi 19 050 [Wojciechowska 2020].

Prognoza Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii w Warszawie przewiduje 17 809 nowych zachorowań na RGK w 2020 r. oraz 22 344 w 2025 r., co pokazuje tendencję wzrostową. Według IARC wartości te będą wynosić w 2020 r. i 2040 r. odpowiednio 16 182 oraz 20 631 – w przypadku nowych zachorowań oraz 6 012 i 9 867 – w przypadku zgonów [Didkowska 2009, IARC WHO 2018]. W *Opracowaniu AOTMiT* z 2019 roku wskazano, że według szacunków

WHO liczba nowych przypadków zachorowań na RGK w Polsce w 2030 roku osiągnie 19 060 przypadków, a w 2040 roku – 20 631. Jednocześnie będzie wzrastać liczba zgonów spowodowanych RGK, w 2030 roku przewiduje się 7 905 zgonów, a w roku 2040 – 9 897 zgonów [Opracowanie AOTMiT 2019].

Wśród chorych z nowotworem zaawansowanym miejscowo i leczonych zachowawczo przeżycie wynosi średnio 4,5 roku, natomiast z przypadku rozsiańego nowotworu jedynie 1-3 lat [OP AOTMiT 2019].

Chorobowość w Polsce

Zgodnie z danymi *Mapy Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii* oszacowana chorobowość na RGK w Polsce na dzień 31.12.2016 r.⁶ 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* [Cabazitaxel EVER Pharma® BIA] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

Obciążenie choroba

Rak gruczołu krokowego w znacznej mierze obniża jakość życia chorych, powodując obciążenia natury fizycznej i psychicznej zarówno u samego chorego, jak i u jego najbliższych. W związku z tym istotną rolę odgrywa zapewnienie opieki holistycznej, na którą składa się nie tylko z terapii ukierunkowana na nowotwór, ale także wsparcie psychologiczne. Ważnym aspektem jest również poznanie preferencji chorego co do metody leczenia i w miarę możliwości, uwzględnienie ich w trakcie przygotowywania optymalnej opcji terapeutycznej [PTU 2019].

Rak gruczołu krokowego zaburza czynność układu moczowo-płciowego, wpływając m.in. na częstość oddawania moczu i zaburzenia erekcji. Problemy te, ze względu na intymny

⁶ 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.

i krępujący charakter, niekorzystnie wpływają na stan psychiczny chorego, a nawet mogą być przyczyną rozwoju zaburzeń depresyjnych [Zaręba 2016].

Zmęczenie i ból w przebiegu choroby nowotworowej powoduje postępujące wycofywanie się społeczne chorego. Podjęte leczenie związane jest z koniecznością regularnego wykonywania badań, hospitalizacji, a w przypadku rodzin sprawujących opiekę nad chorym – przeorganizowania życia osobistego i zawodowego. Wpływa to na obniżenie zarówno jakości życia, jak i statusu ekonomicznego chorego oraz jej najbliższych [Skiba 2015].

Ważną kwestią oddziałującą na subiektywną ocenę jakości życia dokonywaną przez chorego jest obciążenie terapią – szczególnie w zakresie możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem oraz występowanie chorób współistniejących z RGK [Zaręba 2016].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu CRPC przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego: *Leczenie opornego na kastrację gruczołu krokowego (ICD-10 C61)* oraz stanowiska eksperów klinicznych.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na mCRPC. Na stronie PTU (Polskie Towarzystwo Urologiczne) odnaleziono informacje wskazujące, iż organizacja ta przyjęła wytyczne opracowane przez Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne. W niniejszym rozdziale przedstawiono najnowsze

wytyczne opublikowane na stronie EAU⁷ (tj. *EAU 2022*). Odnaleziono także 1 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].

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ⁸	Rok wydania	Cel
EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG	2022	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
NCCN	2022	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
AHS	2021	Leczenie chorych z zaawansowanym, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego
CUA-CUOG	2021	Wytyczne grupowe przedstawiające postępowanie w przypadku chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację
AUA/ASTRO/SUO	2020	Leczenie chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego
ESMO	2020	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
GURC	2020	Algorytmy postępowania w przypadku przerzutowego raka prostaty
SEOM	2020	Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego
NICE	2019	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
PTU	2019	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie raka gruczołu krokowego

⁷ opublikowana na stronie PTU publikacja pochodzi z 2011 r.

⁸ EAU - EANM -ESTRO - ESUR – SIOG – Europejskie Towarzystwo Urologiczne, Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii, Europejskie Towarzystwo Radiologii Moczowo-Płciowej, Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej; NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; AHS – Służba Zdrowia w Albercie; CUA-CUOG – Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne, Kanadyjska Grupa Onkologii Urologicznej; AUA/ASTRO/SUO – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne, Amerykańskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, Towarzystwo Onkologii Urologicznej; ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; GURC – kanadyjskie konsorcjum ds. badań nad układem moczowo-płciowym; SEOM – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; NICE – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;

Według zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych klinicznych u chorych z mCRPC w **I linii leczenia** rekomenduje się zastosowanie enzalutamidu, octanu abirateronu, docetakselu, sipuleucelu-T, radu-223 (w przypadku objawowych przerzutów do kości) lub mitoksantronu (jako terapia paliatywna u chorych objawowych do narządów trzewnych, którzy nie mogą tolerować innych terapii).

W leczeniu CRPC w II linii po uprzednim leczeniu DOC zaleca się **kabazytaksel, octan abirateronu, enzalutamid i rad-233**. Stosowanie radu-233 jest ograniczone do chorych z objawowymi przerzutami do kości, bez przerzutów do trzewi, a więc populacji mCRPC znacznie zawężonej.

Wytyczne NCCN 2022 jako II linię leczenia wskazują (jeśli w pierwszej linii był ABI/ENZ) zastosowanie m.in. **docetakselu, sipuleucelu-T oraz kabazytakselu**.

Wytyczne nie wskazują, aby któraś z terapii była preferowana w II linii leczenia. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi europejskimi chorym z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem należy zaproponować dalsze opcje leczenia przedłużające życie m.in. kabazytaksel [EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG 2022].

Kolejne linie leczenia wyszczególnione w wytycznych NCCN 2022 obejmują zastosowanie m.in.: octanu abirateronu, kabazytakselu, enzalutamidu oraz ponowne podanie docetakselu (ponowne podanie docetakselu wg wytycznych AHS 2021 stanowi leczenie paliatywne a wg wytycznych CUA-CUOG 2021 to opinia eksperta o słabej rekomendacji).

Kabazytaksel jest wskazany jako lek III linii po leczeniu docetakselu i leków nakierowanych na receptor androgenowy [SEOM 2020]. W przypadku chorych z mCRPC, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię docetakselem i octan abirateronu lub enzalutamid, wskazuje się, że klinicyści powinni raczej zalecać kabazytaksel niż alternatywną terapię ukierunkowaną na szlak androgenów [AUA/ASTRO/SUO 2020].

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis wytycznych.

Tabela 3.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
<p>EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG 2022</p>	<p><i>mCRPC</i> Wstępnie leczonym chorym z mCRPC z jedną lub kilkoma zmianami przerzutowymi, wykazującymi w diagnostycznym badaniu radioznakowanym PSMA PET/CT wysoką ekspresję PSMA (przekraczającą wychwyty w wątrobie) należy zaoferować 177Lu-PSMA-617 (silna rekomendacja).</p> <p><i>mCRPC</i> Wskazane jest doradztwo i leczenie chorych na mCRPC przez zespół multidyscyplinarny (silna rekomendacja). Rekomendowane jest wdrożenie leczenia środkami przedłużającymi życie (silna rekomendacja). Chorym z mCRPC będącymi kandydatami do leczenia cytotoksycznego, którzy nie otrzymują chemioterapii proponuje się podanie docetakselu w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie (silna rekomendacja). Chorym z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem należy zaproponować dalsze opcje leczenia przedłużające życie, w tym octan abirateronu, kabazytaksel, enzalutamid, rad-223 i olaparib podawany w celu naprawy zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej (HRR) DNA (silna rekomendacja). Wcześniej leczonym chorym z odpowiednimi mutacjami genów naprawy DNA oferuje się inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy)(PARP) (silna rekomendacja).</p> <p><i>mCRPC</i> Chorym na mCRPC, którzy są kandydatami do leczenia cytotoksycznego docetakselem, należy podawać dawkę 75 mg/m² co 3 tygodnie (silna rekomendacja). Dalsze decyzje dotyczące leczenia mCRPC należy podejmować na podstawie stanu sprawności przed rozpoczęciem leczenia, odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, objawów, chorób współistniejących, nasilenia choroby i preferencji chorego (silna rekomendacja). Chorym wcześniej leczonym docetakselem, u których nastąpiła progresja w ciągu 12 miesięcy leczenia octanem abirateronu lub enzalutamidem, należy zaoferować kabazytaksel (silna rekomendacja).</p>	<p><u>Leki nakierowani na receptor androgenowy</u></p> <p>Enzalutamid (Xtandi®) <u>Program lekowy:</u> Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61) B.56; Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Octan abirateronu (Zytiga®) <u>Program lekowy:</u> Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10:C61) B.56; Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <p>Docetaksel (Docetaxel-Ebewe®, Docetaxel Accord®) <u>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</u> załącznik C.19. Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Mitoksantron Niefinansowany w Polsce.</p> <p>Olaparyb (Lynparza®) Niefinansowany w rozpatrywanym wskazaniu.</p>
<p>NCCN 2022</p>	<p><i>M1 CRPC: gruczolakorak</i> – wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej</p> <p><u>I linia leczenia</u> <u>Chorzy, u których nie stosowano wcześniej docetakselu / nowatorskiej terapii hormonalnej:</u> <u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu (kategoria 1); 	<p>Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Nie finansowany w rozpatrywanym wskazaniu.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<ul style="list-style-type: none"> • docetaksel (kategoria 1); • enzalutamid (kategoria 1); <p><u>Zastosowanie w określonych warunkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sipuleucel-T (kategoria 1) • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); <p>Kolejne linie leczenia</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p><u>Chorzy, u których nie zastosowano wcześniej docetakselu, natomiast zastosowano nowatorską terapię hormonalną:</u></p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel (kategoria 1); • sipuleucel-T; <p><u>Zastosowanie w określonych warunkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • olaparyb w przypadku HRRm (kategoria 1); • kabazytaksel/karboplatyna; • pembrolizumab w przypadku MSI-H lub dMMR lub TMB ≥ 10 mut/Mb ; • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • rukaparyb w przypadku BRCAm; <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu; • octan abirateronu z deksametazonem; • enzalutamid; • inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p><u>Chorzy, u których zastosowano wcześniej docetaksel, natomiast nie zastosowano ART:</u></p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu (kategoria 1); • kabazytaksel (kategoria 1); • enzalutamid (kategoria 1); <p><u>Zastosowanie w określonych warunkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mitoksantron w ramach terapii paliatywnej u chorych objawowych którzy nie tolerują innych terapii; • kabazytaksel/karboplatyna; 	<p>Radiofarmaceutyki:</p> <p>Ra223 (Xofigo®)</p> <p>Program lekowy <i>Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) B.56.</i></p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatnie.</p> <p>Pozostałe leki</p> <p>Hydrokortyzon (np. Hydrocortisonum-SF®)</p> <p>Niefinansowany w rozpatrywanym wskazaniu</p> <p>Prednizon (np. Encorton®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> m.in. wskazanie: nowotwory złośliwe;</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu (we wskazaniu: nowotwory złośliwe).</p> <p>Deksametazon (m.in. Demezom®, Pabi-Dexamethason®, Dexamethasone KRKA®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych m.in. nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające i premedykacja;</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.</p> <p>Prednizolon (Encortolon®, Predasol®)</p> <p>Wykaz leków refundowanych: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab w przypadku MSI-H lub dMMR lub TMB ≥ 10 mut/Mb; rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> sipuleucel-T; inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p><u>Chorzy, u których zastosowano wcześniej docetaksel i ART:</u></p> <p>Kolejne linie leczenia (wszystkie terapie układowe mają kategorię 2B, jeśli są obecne przerzuty do narządów trzewnych).</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kabazytaksel (kategoria 1); ponownie DOC; <p><u>Zastosowanie w określonych warunkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> olaparyb w przypadku HRRm (kategoria 1); kabazytaksel/karboplatyna; pembrolizumab w przypadku MSI-H lub dMMR lub TMB ≥ 10 mut/Mb; mitoksantron w ramach terapii paliatywnej u chorych objawowych, którzy nie tolerują innych terapii; rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); rukaparyb w przypadku BRCAm; <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> octan abirateronu (kategoria 1); enzalutamid (kategoria 1) – preferowany; inna drugorzędowa terapia hormonalna. 	<p>odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Rukaparyb (Rubraca®) Produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p> <p>Ketokonazol (Ketoconazole Hasco®, Ketokonazol®) +/- hydrokortyzon Produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p> <p>Immunoterapia: Sipuleucel-T (Provenge®) Produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p>
AHS 2021	<p><i>mCRPC</i></p> <p>Opcja pierwszej linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> octan abirateronu doustnie w dawce 1000 mg na dobę w połączeniu z prednizonem w dawce 5 mg doustnie dwa razy na dobę, może być stosowany przed podaniem docetakselu; docetaksel w dawce 75 mg/m² podawany dożylnie przez 3 tygodnie w skojarzeniu z prednizonem w dawce 5 mg dwa razy na dobę; przed podaniem docetakselu można zastosować enzalutamid doustnie w dawce 160 mg dziennie; <p>Opcja drugiej linii leczenia: (po progresji w czasie leczenia docetakselom)</p> <ul style="list-style-type: none"> octan abirateronu lub enzalutamid; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel w dawce 20 mg lub 25 mg dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z prednizonem w dawce 10 mg doustnie na dobę; • ²²³Ra może być podawany chorym z objawowym CRPC z przerzutami do kości bez przerzutów trzewnych; <p>W przypadku progresji po zastosowaniu abirateronu, apalutamidu, darolutamidu lub enzalutamidu zaleca się podanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapii z docetakselem; • olaparibu dla chorych z mutacjami BRCA1/2 lub ATM; <p>Jeśli chory z mCRPC otrzymał już docetaksel lub jeden ARAT sugeruje się, żeby kabazytaksel był kolejnym preferowanym lekiem pod warunkiem, że chory jest w stanie przyjąć następną terapię. Ponowna próba podawania docetakselu co 3 tygodnie w połączeniu z prednizonem w dawce 5 mg doustnie dwa razy dziennie może zapewnić paliatywność.</p> <p>U niektórych chorych z mCRPC terapia ukierunkowana na kości powinna opierać się na podawaniu bisfosfonianów.</p>	
CUA-CUOG 2021	<p><i>mCRPC</i></p> <p>Kabazytaksel jest zalecany u chorych z mCRPC, u których nastąpiła progresja choroby po podaniu docetakselu (poziom 1, silna rekomendacja).</p> <p>U chorych z mCRPC i mutacją HRR, u których nastąpiła progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu ARAT z ekspozycją lub bez ekspozycji na taksany zaleca się podanie olaparybu w dawce 300 mg dwa razy dziennie.</p> <p><u>CRPC z przerzutami, chorzy uprzednio niestosujący chemioterapii, bez objawów lub z minimalnymi objawami</u></p> <p>Octan abirateronu 1000 mg / dobę plus prednizon 5 mg / dwa razy dziennie jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu (poziom 1, silna rekomendacja).</p> <p>Enzalutamid 160 mg / dobę jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu (poziom 1, silna rekomendacja).</p> <p>Można podać docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tyg. plus 5 mg prednizonu doustnego 2 x dobę (poziom 1, silna rekomendacja). Należy omówić z chorym moment rozpoczęcia leczenia docetakselem u mężczyzn z przerzutami, ale bez objawów; terapię należy zindywidualizować w oparciu o stan kliniczny i preferencje chorego (poziom 3, słaba rekomendacja).</p> <p><u>mCRPC z objawami umiarkowanymi lub o ciężkim nasileniu</u></p> <p>Zaleca się docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tyg. plus 5 mg prednizonu doustnego 2 x dobę (poziom 1, silna rekomendacja).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<p>Rad-223 co 4 tygodnie przez 6 cykli jest zalecany u chorych z bólem spowodowanym przerzutami do kości i którzy nie mają przerzutów do trzewi (poziom 1, silna rekomendacja). Rad-223 znacząco poprawił całkowite przeżycie i zmniejszył objawy zdarzeń kostnych u chorych z objawowym mCRPC, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię docetakselem lub zostali zakwalifikowani jako niekwalifikujący się do terapii DOC.</p> <p>Octan abirateronu w dawce 1000 mg / dobę plus prednizon 5 mg dwa 2 x dobę lub enzalutamid 160 mg / dobę można uznać za leczenie pierwszego rzutu u chorych, którzy nie mogą otrzymać lub odmówić przyjęcia docetakselu (opinia eksperta)</p> <p>Mitoksantron można rozważyć jako opcję terapeutyczną pierwszej lub drugiej linii, jednakże trzeba pamiętać, że nie wykazuje on korzyści w zakresie przeżycia tylko przynosi ulgę w objawach (Opinia eksperta, słaba rekomendacja).</p> <p>U chorych, którzy nie reagują na ADT pierwszego rzutu lub u których kliniczna lub radiologiczna progresja nie powoduje znaczącego podwyższenia PSA należy rozważyć leczenie chemioterapią skojarzoną w postaci cisplatyny/etopozydu lub karboplatyny/etopozydu (poziom 3, słaba rekomendacja).</p> <p><u>mCRPC z progresją po chemioterapii opartej na docetakselem – opcje zapewniające wydłużenie przeżycia</u></p> <p>Kabazytaksel (25 mg/m²) plus prednizon (5 mg / dobę) (poziom 1, silna rekomendacja).</p> <p>Rad-223 co 4 tygodnie przez 6 cykli (poziom 1, silna rekomendacja).</p> <p>Jeśli nie otrzymano przed docetakselem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Octan abirateronu (1000 mg / dobę) plus prednizon (5 mg 2 x dobę) (poziom 1, silna rekomendacja) • Enzalutamid (160 mg / dzień) (poziom 1, silna rekomendacja) <p><u>Opcje z nieznanymi korzyściami dla przeżycia</u></p> <p>Ponowna ekspozycja na docetaksel i prednizon u chorych, u których wcześniej wystąpiła korzystna odpowiedź na docetaksel, może być uzasadniona (Opinia eksperta, słaba rekomendacja).</p> <p>Mitoksantron w połączeniu z prednizonem może być oferowany w celu paliatywnego uśmierzania bólu (opinia eksperta, słabe zalecenie).</p>	
<p>AUA/ASTRO/SUO 2020</p>	<p><i>mCRPC</i></p> <p>U nowo rozpoznanych chorych na mCRPC klinicyści powinni zaoferować kontynuację ADT z octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, docetakselem, lub enzalutamid (silna rekomendacja; poziom dowodów: A [octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz enzalutamid]/B [docetaksel])</p> <p>U chorych na mCRPC bezobjawowych lub z minimalnymi objawami klinicyści mogą zaproponować sipuleucel-T (zalecenie warunkowe; poziom dowodów: B)</p> <p>Rad-223 należy podawać chorym z objawami przerzutów do kości z mCRPC i bez rozpoznanej choroby trzewnej lub powiększenia węzłów chłonnych >3 cm (silna rekomendacja; poziom dowodów: B).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<p>W przypadku sekwencjonowania leków należy rozważyć wcześniejsze leczenie i zalecenie terapii z alternatywnym mechanizmem działania (umiarkowana rekomendacja; poziom dowodów: B).</p> <p>U chorych na mCRPC stosujących uprzednio docetaksel +/- uprzednia terapia octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub enzalutamidem, klinicyści mogą zaoferować kabazytaksel. (rekomendacja warunkowa; poziom dowodów: B).</p> <p>U chorych na mCRPC, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię docetakselem i octan abirateronu oraz prednizon lub enzalutamid, klinicyści powinni raczej zalecać kabazytaksel niż alternatywną terapię ukierunkowaną na szlak androgenów (silna rekomendacja; poziom dowodów: B)</p> <p>Po wcześniejszym leczeniu enzalutamidem lub octanem abirateronu i / lub chemioterapią opartą na taksanach, lekarze powinni podawać inhibitor PARP chorym z mCRPC z uszkodzoną lub z podejrzeniem uszkodzenia linii germinalnej lub somatycznej rekombinacji homologicznej z mutacją genu naprawy rekombinacji homologicznej. Chemioterapię na bazie platyny można zaoferować jako alternatywę chorym, którzy nie mogą stosować lub otrzymać inhibitora PARP (umiarkowana rekomendacja; poziom dowodów: C)</p>	
ESMO 2020	<p><i>mCRPC</i></p> <p>Octan abirateronu lub enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] są zalecane u bezobjawowych / łagodnie objawowych mężczyzn na mCRPC niestosujących uprzednio chemioterapii [I, A].</p> <p>Docetaksel [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] jest zalecany dla mężczyzn na mCRPC [I, A].</p> <p>U chorych z mCRPC po podaniu docetakselu, octanu abirateronu [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4], enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] i kabazytaksel [punktacja ESMOMCBS v1.1: 3] są opcjami zalecanymi [I, A].</p> <p>U chorych z przerzutami do kości z powodu CRPC z ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych SRE zaleca się stosowanie bisfosfonianów lub denosumabu [I, B].</p> <p>²²³Ra [ESMO-MCBS v1.1 wynik 5] jest zalecany u mężczyzn z objawowym mCRPC z przewagą zajęcia kości bez przerzutów do trzewi [I, B].</p> <p>²²³Ra nie jest zalecany w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem [I, E]</p> <p>Olaparyb można rozważyć po zastosowaniu nowatorskiej terapii hormonalnej u chorych z mCRPC z mutacją BRCA1 lub BRCA2 [I, B].</p> <p>Zastosowanie drugiego inhibitora AR (octanu abirateronu po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest zalecane [II, D].</p>	
GURC 2020	<p><u>I linia leczenia</u></p> <p>Terapia pierwszego rzutu mCRPC w dużej mierze zależy od rokowania chorego. W przypadku chorych ze złym rokowaniem progresja choroby może być szybka, dlatego GURC zaleca skierowanie chorego na leczenie do onkologa lub zespołu multidyscyplinarnego zajmującego się schorzeniami układu moczowo-płciowego.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<p>Aktualne wytyczne zalecają, aby wybór leczenia był dokonywany z uwzględnieniem stanu sprawności chorego, objawów, chorób współistniejących, lokalizacji i zakresu choroby, preferencji chorego oraz wcześniejszego leczenia hormonowrażliwego RGK GURC zaleca terapię ARAT (terapia ukierunkowana na szlak receptora androgenowego) jako leki pierwszego rzutu u większości chorych z mCRPC, Leczenie chorych z dobrym rokowaniem obejmuje leczenie terapią ARAT, chemioterapię, terapię radioizotopową i immunoterapię.</p> <p>Chorym po progresji rekomenduje się podanie terapii ARAT. W przypadku wystąpienia progresji klinicznej, radiologicznej lub PSA u chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> przerzutami trzewnymi i/lub masywnymi przerzutami do węzłów >3 cm zaleca się zastosowanie docetakselu, a w razie kolejnej progresji klinicznej, radiologicznej lub PSA kabazytaksel lub terapię ARAT; bez przerzutów trzewnych i/lub bez masywnych przerzutów do węzłów >3 cm stosuje się docetaksel lub ²²³Ra, a w razie kolejnej progresji klinicznej, radiologicznej lub PSA również ²²³Ra lub docetaksel. Kabazytaksel lub terapię ARAT podaje się w razie kolejnego pogorszenia klinicznego, radiologicznego oraz wskaźnika PSA. <p>Dwa badania III fazy wykazały poprawę mediany OS dla sipuleucel-T w porównaniu z placebo u chorych z bezobjawowym mCRPC lub z minimalnymi objawami.</p> <p>Sipuleucel-T nie jest zatwierdzony ani dostępny w Kanadzie, dlatego nie jest przedmiotem rozważania.</p> <p>U chorych z mCRPC zaleca się terapię hormonalną ARAT jako leczenie pierwszego rzutu.</p> <p><u>Kolejne linie leczenia</u></p> <p>Sekwencjonowanie późniejszych linii terapii powinno być przeprowadzane w sposób zindywidualizowany, uwzględniający obciążenie chorobą, objawy, wcześniejsze terapie, dostępność leku oraz preferencje chorego. Leczenie może obejmować docetaksel, rad-233, kabazytaksel lub terapię ARAT.</p>	
SEOM 2020	<p><i>mCRPC</i></p> <p>Podawanie docetakselu-prednizonu powinno stanowić pierwszą opcję leczenia dla objawowych chorych, którzy uprzednio otrzymali ADT w monoterapii. W przypadku chorych bezobjawowych lub z łagodnymi objawami zaleca się docetaksel, abirateron-prednizon lub enzalutamid. (poziom dowodów I; siła rekomendacji A);</p> <p>U chorych z mCRPC, u których nastąpiła progresja po podaniu docetakselu, zaleca się zastosowanie następujących leków: abirateron-prednizon, enzalutamid lub kabazytaksel (poziom dowodów I; siła rekomendacji A);</p> <p>U chorych z mCRPC, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu terapii antyandrogenowej nowej generacji, zaleca się stosowanie docetakselu i prednizonu (poziom dowodów I; siła rekomendacji B);</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	<p>Kabazytaksel jest wskazany jako lek trzeciej linii po sekwencji docetakselu i inhibitora receptora androgenowego ukierunkowanego na mechanizmy oporności na terapię oparte na sygnalizacji androgenowej raka prostaty. (poziom dowodów I; siła rekomendacji A);</p> <p>U chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości i przeciwwskazaniem lub progresją choroby po docetakselu, można rozważyć zastosowanie ²²³Rad. (poziom dowodów I; siła rekomendacji B);</p> <p>W mCRPC z kliniczno-patologicznymi cechami AVPC chemioterapia oparta na platynie powinna być traktowana jako pierwsza opcja. (poziom dowodów II; siła rekomendacji B);</p> <p>Olaparib jest zalecany u chorych na mCRPC z mutacją BRCA1/BRCA2 po progresji po zastosowaniu co najmniej jednej terapii celowanej w AR nowej generacji. (poziom dowodów I; siła rekomendacji A);</p>	
NICE 2019	<p>Docetaksel jest zalecany jako opcja leczenia dla osób z hormonopornym RGK tylko jeśli stan sprawności według Karnofsky'ego wynosi 60% lub więcej.</p> <p>Zaleca się przerwanie leczenia docetakselem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po zakończeniu planowanego leczenia do 10 cykli lub • jeśli wystąpią poważne zdarzenia niepożądane lub • w przypadku progresji choroby potwierdzonej kryteriami klinicznymi lub laboratoryjnymi lub badaniami obrazowymi. <p>Nie zaleca się powtarzania cykli leczenia docetakselem w przypadku nawrotu choroby po zakończeniu planowanej chemioterapii. Należy zaferować kortykosteroidy, np. deksametazon (0,5 mg dziennie) jako terapię hormonalną trzeciej linii po terapii deprywacji androgenów i terapii antyandrogenowej chorem na nawrotowego RGK. Należy zaferować rezonans magnetyczny kręgosłupa chorem, u których stwierdzono rozległe przerzuty do kręgosłupa (na przykład na podstawie scyntygrafii kości), jeśli wystąpią u nich jakiegokolwiek objawy związane z kręgosłupem. Nie należy rutynowo przeprowadzać rezonansu magnetycznego kręgosłupa wszystkim chorem na hormonozależnego RGK z przerzutami do kości.</p>	
PTU 2019	<p>U chorych na mCRPC będących dobrymi kandydatami do leczenia cytotoksycznego zaleca się chemioterapię – docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie (silna rekomendacja).</p> <p>U chorych na mCRPC po terapii docetakselem zaleca się włączenie terapii przedłużającej życie pod postacią np. octanu abirateronu, kabazytakselu, enzalutamidu czy radu-223 (silna rekomendacja).</p> <p>Drugą linię leczenia mCRPC należy ustalić a na podstawie stanu ogólnego chorego przed rozpoczęciem leczenia, preferencjach czy chorobach współistniejących chorego oraz zaawansowania choroby (silna rekomendacja).</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ, Katalog JGP]
	U chorych na mCRPC M0 i dużym ryzykiem rozwinęcia przerzutów (czas podwojenia PSA \leq 10 miesięcy) zaleca się włączenie leczenia apalutamidem lub enzalutamidem w celu odroczenia czasu do wystąpienia przerzutów (silna rekomendacja).	

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)

EAU 2022

Siła rekomendacji:

zastosowano zmodyfikowaną metodykę GRADE⁹; siłę rekomendacji oceniano jako „słabą” lub „silną”, w oparciu o wyniki z internetowego formularza oceny siły rekomendacji, dołączonego do każdego zalecenia opracowywanego przez panel ekspertów w ramach wytycznych; decyzje podejmowano na podstawie oceny kluczowych elementów, tj.: 1. ogólna jakość istniejących dowodów; 2. wielkość efektu (efekty indywidualne lub łączone); 3. pewność wyników (dokładność, spójność, heterogeniczność i inne czynniki statystyczne lub związane z badaniem); 4. równowaga między pożądanymi a niepożądanymi wynikami; 5. wpływ na punkty końcowe dot. chorych i preferencje chorych dot. interwencji; 6. pewność odnośnie wartości punktów końcowych dot. chorych i ich preferencji. Siła każdego zalecenia oparta jest na równowadze pomiędzy pożądanymi a niepożądanymi konsekwencjami zastosowania alternatywnych strategii, jakości dowodów (w tym pewności szacunków) oraz natury i zmienności punktów końcowych dot. chorego i jego preferencji

ESMO 2020

Siła dowodów

⁹ system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

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

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

III – prospektywne badania kohortowe

IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne

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

Poziomy rekomendacji

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

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

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

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

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

NCCN 2020

Siła rekomendacji:

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

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

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

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

SEOM 2020

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

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualna praktyka kliniczna leczenia chorych z mCRPC w Polsce opiera się obecnie w dużej mierze na stosowaniu terapii finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*. U chorych z mCRPC finansowane są:

- **octan abirateronu i enzalutamid:** przed stosowaniem chemioterapii, w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu; kryterium uniemożliwiające włączenie do programu lekowego obejmuje wcześniejsze leczenie z zastosowaniem octanu abirateronu lub enzalutamidu lub apalutamidu lub darolutamidu;
- **rad-233:** w przypadku progresji po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia systemowego (innych niż analogi LHRH) z powodu mCRPC.

W ramach katalogu chemioterapii finansowany jest również docetaksel. W zakresie świadczeń opieki zdrowotnej finansowana jest radioterapia (Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ). Ponadto leki stosowane uzupełniająco lub w ramach BSC takie jak kortykosteroidy czy bisfosfoniary finansowane są w ramach listy A1.

[Redacted content]

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Rak gruczołu krokowego jest obecnie najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce. Stanowi ponad 19% wszystkich zachorowań i przyczynia się do 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Dodatkowo w Polsce liczba nowo rozpoznawanych zachorowań na RGK szybko się zwiększa – każdego roku notuje się około 2-2,5% więcej nowych zachorowań niż w poprzednim [Opracowanie AOTMiT 2019, KRN 2017a].

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].

Objawy przerzutowego raka prostaty 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 [Hall 2019].

Wytyczne kliniczne we wnioskowanej populacji zalecają kabazytaksel, octan abirateronu, enzalutamid i rad-233. **Z perspektywy klinicznej istotne jest, aby rozszerzyć spektrum terapeutyczne dostępnych terapii, co może umożliwić lekarzom podejmowanie decyzji klinicznych indywidualnie uzależnionych od stanu zdrowia chorego.** Tym bardziej biorąc pod uwagę różnice w mechanizmie działania poszczególnych leków, korzystne jest udostępnienie chorym wszystkich opcji terapeutycznych, które są zalecane przez wytyczne kliniczne. Co więcej, kabazytaksel mógłby być jedyną aktywną opcją terapeutyczną u chorych, którzy doświadczyli progresji po leczeniu docetakselem i terapią androgenową, a jednocześnie nie kwalifikują się do leczenia radem-223. Według wytycznych klinicznych zastosowanie radu-223 jest ograniczone do populacji z przewagą zajęcia kości, bez przerzutów trzewnych. Ponadto zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych liczba chorych leczonych radem-233 we wnioskowanej populacji wynosi jedynie ok. 200 chorych rocznie. W związku z powyższym u większości chorych po niepowodzeniu leczenia docetakselem i terapią androgenową stosowane jest jedynie leczenie objawowe.

Produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych z mCRPC. Według danych klinicznych kabazytaksel jest lekiem cytotoksycznym, który znacząco poprawia rokowanie chorych. Lek ten stanowi opcję leczenia systemowego u chorych z mCRPC po niepowodzeniu leczenia docetakselem. Kabazytaksel to skuteczny lek u chorych z progresją w trakcie trwania lub po zakończeniu leczenia docetakselem, zachowujący swoją aktywność także u chorych, u których progresja następuje po zastosowaniu nowych leków ukierunkowanych na szlaki sygnałowe zależne od aktywności receptora androgenowego [Żoźnierek 2019].

4. Interwencja – kabazytaksel

Podmiotem odpowiedzialnym za produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma® jest firma EVER Valinject GmbH. Produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w stężeniu 10 mg/ml. Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera kabazytaksel jednowodny lub bezwodny, w ilości odpowiadającej 10 mg kabazytakselu.

Każda fiolka z 4,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera kabazytaksel jednowodny lub bezwodny, w ilości odpowiadającej 45 mg kabazytakselu.

Każda fiolka z 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera kabazytaksel jednowodny lub bezwodny, w ilości odpowiadającej 50 mg kabazytakselu.

Każda fiolka z 6 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera kabazytaksel jednowodny lub bezwodny, w ilości odpowiadającej 60 mg kabazytakselu.

Każda fiolka produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma zawiera nadmiar koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, aby zapewnić pobranie objętości 4,5 ml, 5 ml lub 6 ml zawierającej 10 mg/ml kabazytakselu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®

Kod ATC¹⁰	L01CD0 – leki przeciwnowotworowe, taksany
Działanie leku	Kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym działającym przez zakłócenie sieci połączeń mikrotubul w komórkach. Kabazytaksel wiąże się z tubuliną i pobudza proces odkładania się tubuliny do mikrotubul, hamując równocześnie ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki. Kabazytaksel wykazuje szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego przeciwko zaawansowanym ludzkim nowotworom przeszczepionym ksenogenicznie u myszy. Kabazytaksel wykazuje aktywność wobec nowotworów podatnych na działanie docetakselu. Ponadto, kabazytaksel wykazuje aktywność w modelach nowotworów niewrażliwych na chemioterapię zawierającą docetaksel.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma® zarejestrowany jest do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w celu leczenia dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

¹⁰ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

**Dawkowanie
i sposób
przyjmowania**

Premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma® poprzez dożylnie podanie następujących produktów leczniczych:

- lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfenyraminy lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania);
- kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz antagonistę receptora H₂ (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania).

Zaleca się stosować profilaktycznie leki przeciwwymiotne, które można podawać doustnie lub dożylnie, w zależności od potrzeby.

Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie chorego, aby zapobiec powikłaniom, takim jak niewydolność nerek.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma® wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.

Dostosowanie dawki

Dawkę należy zmodyfikować, jeśli u chorego pojawią się następujące działania niepożądane:

- długotrwała (powyżej 1 tygodnia) neutropenia stopnia ≥ 3 pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym G-CSF: leczenie należy odroczyć do czasu osiągnięcia liczby neutrofilów >1500 komórek/mm³, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc.;
- gorączka neutropeniczna lub zakażenie w przebiegu neutropenii: leczenie należy odroczyć do czasu poprawy bądź ustąpienia objawów oraz osiągnięcia liczby neutrofilów >1500 komórek/mm³, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc.;
- biegunka stopnia ≥ 3 albo biegunka utrzymująca się pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym uzupełnienia niedoborów płynu i elektrolitów: leczenie należy odroczyć do czasu poprawy bądź ustąpienia objawów, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc.;
- leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m² pc. do 20 mg/m² pc.

Jeśli u chorych nadal występują którekolwiek z opisanych powyżej działań niepożądanych, to po zastosowaniu dawki 20 mg/m² pc., należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki do 15 mg/m² pc. lub przerwanie stosowania produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®. Dane dotyczące chorych stosujących dawkę mniejszą niż 20 mg/m² pc. są ograniczone.

Chorzy z zaburzeniami czynności wątroby

Kabazytaksel jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. U chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od >1 do $\leq 1,5$ górnej granicy normy (GGN) lub AspAT $>1,5$ x GGN), należy zmniejszyć dawkę kabazytakselu do 20 mg/m² pc. Natomiast u chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania podczas podawania kabazytakselu.

U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od $>1,5$ do ≤ 3 x GGN), maksymalna tolerowana dawka stanowi 15 mg/m² pc. W przypadku leczenia chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawka kabazytakselu nie powinna być większa niż 15 mg/m² pc. Dane dotyczące skuteczności leczenia z zastosowaniem tej dawki są ograniczone.

Nie należy stosować kabazytakselu u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej >3 x GGN).

	<p><u>Chorzy z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Kabazytaksel jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek, niewymagających hemodializy. U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny (CLCR<15 ml/min/1,73 m²) ze względu na ich stan oraz ograniczone dane, należy zachować ostrożność podczas leczenia i uważnie ich monitorować w trakcie leczenia.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku</u></p> <p>Brak specjalnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki kabazytakselu u w chorych w podeszłym wieku.</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych</u></p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych będących silnymi induktorami lub silnymi inhibitorami CYP3A. Jednak, jeśli chory wymaga jednoczesnego przyjmowania silnego inhibitora CYP3A, należy rozważyć zmniejszenie dawki kabazytakselu o 25%.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p><u>Rozcieńczenie w celu przygotowania roztworu do infuzji</u></p> <p>Etap 1: Za pomocą strzykawki z podziałką należy pobrać w warunkach aseptycznych odpowiednią ilość koncentratu (10 mg/ml kabazytakselu). Dla przykładu, dawka 45 mg produktu Cabazitaxel EVER Pharma® wymaga pobrania 4,5 ml koncentratu.</p> <p>Etap 2: Rozwór należy wstrzyknąć do jałowego pojemnika, innego niż wykonanego z PVC, zawierającego 5% roztwór glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztwór sodu chlorku do infuzji. Stężenie roztworu do infuzji powinno wynosić od 0,10 mg/ml do 0,26 mg/ml.</p> <p>Etap 3: Należy usunąć strzykawkę i wymieszać ręcznie zawartość worka lub butelki do infuzji, wykonując ruch kołysania.</p> <p>Etap 4: Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów przeznaczonych do podawania pozajelitowego, roztwór do infuzji należy obejrzeć przed użyciem. Ponieważ roztwór do infuzji jest przesycony, w miarę upływu czasu może krystalizować. W takim przypadku roztworu nie wolno używać i należy go usunąć.</p> <p>Roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Czas przechowywania przygotowanego roztworu może być jednak dłuższy w określonych warunkach.</p> <p>Do przygotowywania i podawania produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma® nie należy używać worków do infuzji wykonanych z PVC lub poliuretanowych zestawów do infuzji.</p> <p>Produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma® nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi niż wymieniono.</p> <p>Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p> <p>Produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma® wymaga tylko jednokrotnego rozcieńczenia przed podaniem.</p> <p>Opisany powyżej proces rozcieńczania musi być przeprowadzony w sposób aseptyczny w celu przygotowania roztworu do infuzji.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Program lekowy: <i>Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma® należy stosować wyłącznie w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Opisany produkt leczniczy można podawać jedynie w przypadku dysponowania odpowiednimi pomieszczeniami i wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak niedociśnienie i skurcz oskrzeli.</p> <p>Produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma® powinien być przygotowywany i podawany jedynie przez personel przeszkolony w obchodzeniu się z substancjami</p>

	<p>cytotoksycznymi. Kobiety w ciąży należące do personelu nie powinny mieć kontaktu z produktem. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z produktem leczniczym Cabazitaxel EVER Pharma® i przygotowywania jego roztworów, biorąc pod uwagę użycie wyposażenia ograniczającego ekspozycję na produkt leczniczy, środków ochrony indywidualnej (np. rękawiczki) i procedur przygotowania produktu leczniczego do użycia. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma® ze skórą na dowolnym etapie obchodzenia się z nim, należy natychmiast dokładnie umyć zanieczyszczone miejsce wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błoną śluzową, miejsce zanieczyszczone należy natychmiast dokładnie zmyć wodą.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Ciaża</u> Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, kabazytaksel może powodować uszkodzenie płodu u narażonych ciężarnych kobiet. Kabazytaksel nie powinien być stosowany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.</p> <p><u>Karmienie piersią</u> Dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u zwierząt wykazały przenikanie kabazytakselu i jego metabolitów do mleka samic. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego dziecka. W związku z powyższym, nie należy stosować kabazytakselu podczas karmienia piersią.</p> <p><u>Płodność</u> Ze względu na potencjalny wpływ kabazytakselu na gamety męskie i możliwość wpływu na organizm za pośrednictwem nasienia, mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 6 miesięcy od podania ostatniej dawki kabazytakselu. Mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni zapobiegać kontaktowi innych osób ze swoim ejakulem w trakcie leczenia, ze względu na potencjalny wpływ kabazytakselu na organizm za pośrednictwem nasienia. Mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni zwrócić się o poradę w sprawie przechowania swojego nasienia przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u> Kabazytaksel może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ powoduje zmęczenie i zawroty głowy. Chorych należy pouczyć, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku pojawienia się powyższych działań niepożądanych w trakcie leczenia.</p> <p><u>Przedawkowanie</u> W przypadku przedawkowania, chorego należy umieścić na specjalistycznym oddziale i ściśle monitorować. W przypadku rozpoznania przedawkowania, należy najszybciej jak to możliwe podać choremu dawkę leczniczą G-CSF. Należy również wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.</p> <p>Podczas stosowania kabazytakselu należy zapewnić odpowiednie nawodnienie chorych. Należy również pouczyć chorych o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi każdej znaczącej zmiany objętości moczu wydalanego w czasie doby.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p><u>Ryzyko nudności, wymiotów, biegunki i odwodnienia</u> Odwodnienie dotyczy częściej chorych ≥ 65 r.ż. Należy podjąć odpowiednie kroki w celu ponownego nawodnienia chorych oraz monitorowania i skorygowania stężenia elektrolitów w surowicy krwi, szczególnie potasu.</p> <p><u>Niedokrwistość</u> Należy skontrolować wartość hemoglobiny i hematokrytu przed rozpoczęciem stosowania kabazytakselu oraz u chorych z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi niedokrwistości lub utraty krwi. Należy zachować ostrożność u chorych ze stężeniem hemoglobiny <10 g/dl i zastosować odpowiednie środki wynikające ze wskazań klinicznych.</p>

	<p><u>U chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania podczas podawania kabazytakselu.</u></p> <p><u>U chorych ze schyłkową niewydolnością nerek</u> (klirens kreatyniny (CLCR<15 ml/min/1,73 m²) ze względu na ich stan oraz ograniczone dane, należy zachować ostrożność podczas leczenia i uważnie monitorować chorych w trakcie leczenia.</p> <p><u>Należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy</u> przed rozpoczęciem leczenia, podczas wszystkich badań morfologii krwi oraz każdorazowo w przypadku zgłoszenia przez chorego zmiany objętości moczu.</p> <p><u>W sytuacji wystąpienia u chorego lub nasilenia się działań niepożądanych dotyczących płuc,</u> należy uważnie monitorować stan chorego, a w razie konieczności niezwłocznie przeprowadzić odpowiednie badania i podjąć leczenie.</p> <p>Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania kabazytakselu z silnym inhibitorem CYP3A, należy rozważyć uważne monitorowanie w celu wykrycia toksyczności oraz zmniejszenie dawki kabazytakselu.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Cabazitaxel EVER Pharma® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania kabazytakselu

4.1.1.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹¹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania kabazytakselu w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 3 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Kabazytaksel	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2021 [AOTMiT ORP 2021]
Kabazytaksel (Jevtana®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT RP 2019]
Kabazytaksel (Jevtana®)	Opinia Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT OP 2019]

W 2019 roku prezes AOTMiT wydał rekomendację **pozytywnie warunkową** wskazując na zasadność finansowania ze środków publicznych leku kabazytaksel we wskazaniu: mCRPC u chorych wcześniej leczonych schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. Warunkiem rekomendacji było pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka. W uzasadnieniu wskazano, że wyniki poszczególnych badań potwierdzają korzyści terapeutyczne z zastosowania kabazytakselu i innych alternatywnych technologii, natomiast wnioskowanie na podstawie przytoczonych danych jest ograniczone [AOTMiT RP AOTMiT 2019].

W 2019 roku prezes AOTMiT wydał **pozytywną** opinię dla kabazytaksel we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W opinii zwrócono uwagę, że w ramach wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących skuteczności stosowania kabazytakselu w ocenianym wskazaniu odnaleziono badania retrospektywne dotyczące populacji szerszej niż wnioskowana (badania dot. chorych z rakiem prostaty z przerzutami, bez wyodrębniających wyników dla subpopulacji z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej). Stwierdzono, że wnioski płynące z odnalezionych badań sugerują możliwe korzyści zdrowotne m.in. w zakresie redukcji PSA (o min. 50%), przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby [AOTMiT OP 2019].

¹¹ w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

W 2021 roku Rada Przejrzystości AOTMiT zarekomendowała rozważenie umieszczenia kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem na **wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej** (druga kolejność), wcześniej leczonych schematem chemioterapii opartej na docetakselu. W uzasadnieniu wskazano, że kabazytaksel wydłuża przeżycie całkowite i czas do progresji choroby [AOTMiT ORP 2021].

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych i opinii wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
Kabazytaksel (Cabazitaxel Accord®)	Opinia Rady Przejrzystości, 2021	Pozytywna		Rada Przejrzystości AOTMiT rekomenduje rozważenie umieszczenia kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (druga kolejność). <u>Uzasadnienie:</u> Rada Przejrzystości AOTMiT wskazuje, że kabazytaksel wydłuża przeżycie całkowite i czas do progresji.
Kabazytaksel (Jevtana®)	Rekomendacja Prezesa, 2019	Pozytywna warunkowa	Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego u chorych wcześniej leczonych schematem chemioterapii zawierającym docetaksel	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Jevtana® (kabazytaksel) w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” <u>pod warunkiem</u> pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych kabazytakselu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. W ramach analizy klinicznej przedstawiono jedynie zestawienie wyników odnalezionych badań RCT, w ramach których kabazytaksel porównano z mitoksantronem, zaś komparatory z placebo. Wyniki poszczególnych badań wskazują, że zarówno kabazytaksel, jak i alternatywne technologie mogą przynosić korzyści terapeutyczne w zakresie przeżycia całkowitego oraz wydłużenia czasu do progresji nowotworu. Niemniej jednak wnioskowanie na podstawie przytoczonych danych jest ograniczone. Brak jest porównania bezpośredniego wnioskowanej technologii z komparatorami. Niemożliwe jest również przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na brak wspólnego komparatora w badaniach. Na podstawie przedstawionych danych wnioskodawca zakłada porównywalną skuteczność ww. terapii, co jest założeniem niepewnym i niemożliwym do weryfikacji na podstawie wyników analizy klinicznej. Należy jednak wspomnieć, że odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w II linii leczenia na równi wymieniają jako możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne obejmujące octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra 223 oraz kabazytaksel.
Kabazytaksel (Jevtana®)	Opinia Prezesa, 2019	Pozytywna	Leczenie raka prostaty z przerzutami do kości i węzłów chłonnych jamy brzusznej w	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Jevtana® (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie:</u>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
			<p>ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p>	<p>Uzasadnienie opinii Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61). W ramach wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących skuteczności stosowania kabazytakselu w ocenianym wskazaniu odnaleziono badania retrospektywne dotyczące populacji szerszej niż wnioskowana (badania dot. chorych z rakiem prostaty z przerzutami, bez wyodrębniających wyników dla subpopulacji z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej). Wnioski płynące z odnalezionych badań sugerują możliwe korzyści zdrowotne m.in. w zakresie redukcji PSA (o min. 50%), przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. W badaniach autorzy wnioskują, że kabazytaksel wykazuje skuteczność porównywalną do skuteczności zaobserwowanej w badaniu rejestracyjnym TROPIC, w którym większość chorych przyjmowała kabazytaksel w II linii leczenia, tj. po docetakselu. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że badania włączone do analizy są doniesieniami niskiej jakości ze względu na retrospektywny charakter, co ogranicza wnioskowanie i możliwość przełożenia wyników na rzeczywistą praktykę kliniczną.</p>

4.1.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹² w analizowanym wskazaniu, wydanych przez zagraniczne organizacje, które opublikowano w języku angielskim.

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

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

Łącznie odnaleziono 13 rekomendacji finansowych wydanych przez zagraniczne organizacje dla ocenianej interwencji w leczeniu chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel. **Spośród odnalezionych rekomendacji 9 było pozytywnych, 1 pozytywna warunkowa i 2 negatywne**, a jedna dotyczyła oceny dodatkowej korzyści względem komparatora (G-BA).

W uzasadnieniu rekomendacji podkreślano m.in. możliwość dostępu do alternatywnej terapii w przypadku chorych leczonych uprzednio schematem chemioterapii, dodatkową korzyść płynącą z zastosowania kabazytakselu w skojarzeniu z prednizolonem lub prednizonem oraz

¹² nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

poprawę efektywności kosztowej. W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na pozytywny wpływ na przeżycie całkowite (OS). Zgodnie z wynikami badania *TROPIC* leczenie kabazytakselem i prednizonem/prednizolonem wiązało się z wydłużeniem mediany całkowitego przeżycia o 2,4 miesiąca w porównaniu z mitoksantronem. W rekomendacjach negatywnych zwrócono głównie uwagę na zbyt wysokie koszty związane z refundacją kabazytakselu i brak efektywności kosztowej względem wybranych komparatorów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla kabazytakselu wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja	Rok	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
PBAC	2021	Pozytywna	Dorośli chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia docetakselem z powodu oporności lub nietolerancji leczenia	<p>PBAC zalecił umieszczenie preparatu Cabazitaxel Ever Pharma® na liście leków wskazanych w leczeniu chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami opornymi na kastrację, na takich samych warunkach jak produkt leczniczy Jevtana®, obecnie znajdujący się na liście leków finansowanych.</p> <p>PBAC zwrócił uwagę, że Administracja Dóbr Terapeutycznych (TGA) uznał Cabazitaxel Ever Pharma® za biorównoważny z produktem leczniczym Jevtana®.</p>
	2012	Pozytywna	Dorośli chorzy na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego wcześniej leczonych docetakselem.	W 2012 r. PBAC wydał pozytywną rekomendację ws. objęcia refundacji kabazytakselu dzięki osiągnięciu efektywności kosztowej względem mitoksantronu.
	2011	Negatywna	Dorośli chorzy na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego wcześniej leczonych docetakselem	<p>W 2011 r. PBAC wydał negatywną rekomendację ws. objęcia refundacji kabazytakselu. W lipcu 2011 r. PBAC uznał, że korzyść w czasie przeżycia po zastosowaniu kabazytakselu wykracza poza okres badania i stanowi czas końcowej fazy choroby ze zwiększoną toksycnością. PBAC zauważył, że nie wprowadzono żadnych zmian w ekstrapolacji przeżycia podczas ponownego wnioskowania o refundację i że 25% korzyści w zakresie przeżycia dla kabazytakselu uchwyciono poza okresem badania (1,08 mies./4,26 mies.), co było wartością średnią a nie medianą. Jednak PBAC uznał, że korzyści w zakresie przeżycia nadal były źródłem niepewności, zwłaszcza w świetle wysokiego ICER i większość średniego wzrostu przeżycia całkowitego wynoszącego 4,26 miesiąca przypada na postęp choroby (3,14 miesiąca).</p> <p>PBAC zgodził się, że wartości użyteczności zastosowane we wniosku były konserwatywne i akceptowalne. PBAC uznał, że nowa propozycja cenowa byłaby konieczna, aby ICER był akceptowalny.</p> <p>PBAC odrzucił wniosek na podstawie wysokiego i niepewnego wskaźnika opłacalności.</p> <p>Decyzja PBAC o niezalecaniu umieszczania na liście nie stanowi ostatecznego poglądu PBAC na temat zalet leku. Firma może ponownie</p>

Organizacja	Rok	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
HAS	2021	Pozytywna	Dorośli chorzy na przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wcześniej leczeni docetakselem.	złożyć wniosek do PBAC lub ubiegać się o niezależną kontrolę decyzji PBAC.
	2020	Pozytywna		<p>W 2020 roku ocenie poddano następujące produkty lecznicze: Cabazitaxel Reddy Pharma®, Cabazitaxel Ever Pharma®, Cabazitaxel Teva Sante® oraz Cabazitaxel Accord®, a w 2021 roku produkt leczniczy Cabazitaxel Zentiva®¹³</p> <p>Stwierdzono, że leczenie ww. produktami leczniczymi w rozpatrywanym wskazaniu wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotną rzeczywistą korzyścią (AB); • brakiem poprawy rzeczywistej korzyści (IAB), ponieważ ww. produkty lecznicze są lekami odtwórczymi i nie zapewniają dodatkowej korzyści względem referencyjnego, zarejestrowanego produktu leczniczego Jevtana®.
	2018	Pozytywna	Dorośli chorzy na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego wcześniej leczeni docetakselem.	<p>Ocenie poddano produkt leczniczy Jevtana® po złożeniu wyników badania <i>FUJI</i> przeprowadzonego po rejestracji leku.¹³</p> <p>Stwierdzono, że leczenie kabazytakselem w rozpatrywanym wskazaniu wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • istotną rzeczywistą korzyścią (AB); • umiarkowaną poprawą rzeczywistej korzyści (IAB). Stwierdzono, że KAB jest alternatywną dla produktu leczniczego Zytiga® w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami wcześniej leczonych docetakselem.

¹³ W ramach oceny agencja HAS przedstawiła opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (grading of levels of Improvement in Actual Benefit) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. major) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. substantial) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. moderate) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. minor) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. non-existent) – kategoria V wg IAB.

Organizacja	Rok	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	2012	Pozytywna	Dorośli chorzy na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego wcześniej leczonych docetakselem.	<p>W 2011 r. Komisja ds. Przejrzystości zatwierdziła wpisanie preparatu Jevtana® na listę leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale. W tej opinii Komitet ds. Przejrzystości stwierdził, że Jevtana® przyniosła istotną korzyść.</p> <p>Decyzja ta była oparta na wynikach randomizowanego, otwartego głównego badania <i>TROPIC</i> w porównaniu z mitoksantronem, w którym wykazano bezwzględny wzrost mediany przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy) o 2,4 miesiąca na korzyść grupy z kabazytakselem. W świetle dostępnych danych wpływ produktu leczniczego Jevtana® na zachorowalność i śmiertelność jest niewielki. Wpływ produktu leczniczego Jevtana® na jakość życia leczonych chorych nie jest możliwy do obliczenia. Niemniej jednak negatywny wpływ (kwestie bezpieczeństwa) na jakość życia nie może być wykluczony. Ponadto, produkt leczniczy Jevtana® nie stanowi dodatkowej odpowiedzi na potrzeby zdrowotne w porównaniu z obecnie stosowaną strategią. Ponieważ produkt leczniczy Jevtana® nie mógł znaleźć się na liście leków zatwierdzonych do refundacji poza stosowaniem szpitalnym, wnioskodawca zwrócił się o ponowną ocenę.</p>
	2011	Pozytywna	Dorośli chorzy na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego wcześniej leczonych docetakselem	<p>Badanie kliniczne <i>TROPIC</i> wykazało, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 2,8 miesiąca w grupie stosującej kabazytaksel w porównaniu z 1,4 miesiąca w grupie leczonej mitoksantronem, czyli różnica wynosiła 1,4 miesiąca na korzyść kabazytakselu (HR = 0,74 95% CI: [0,64; 0,86]). Odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź biologiczną (spadek stężenia PSA większy lub równy 50%) wyniósł 39,2% w grupie leczonej kabazytakselem wobec 17,8% w grupie kontrolnej, p=0,0002. Analiza podgrup uwzględniająca czynniki prognostyczne sugeruje niejednorodny wpływ na przeżycie całkowite, w szczególności brak różnicy między kabazytakselem a mitoksantronem u chorych, którzy otrzymali 3 cykle lub mniej (225 mg/m²) docetakselu. Nie było różnicy między obiema grupami we wskaźniku odpowiedzi pod względem bólu i mediany czas do progresji bólu. Brak dostępnych danych dotyczących jakości życia.</p> <p>Określenie wpływu produktu leczniczego Jevtana® na jakość życia jest ograniczone. Jevtana® może mieć negatywny wpływ na jakość życia chorych, biorąc pod uwagę napotkane problemy z tolerancją.</p>

Organizacja	Rok	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
NICE	2016	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii z zastosowaniem docetakselu	<p>NICE rekomenduje zastosowanie kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu przerzutowego opornego na leczenie hormonalne raka gruczołu krokowego u chorych, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie chemioterapii docetakselem lub po jej zakończeniu jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chory ma status sprawności wg ECOG= 0 lub 1; • chory otrzymał ≥ 225 mg/m² docetakselu; • leczenie kabazytakselem zostanie zakończone w chwili progresji choroby lub po maksymalnie 10 cyklach; <p>Ponadto kabazytaksel jest zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewni kabazytaksel ze zniżką w programie dostępu pacjenta uzgodnioną z Departamentem Zdrowia.</p>
Zn	2017	Pozytywna	Dorośli chorzy na przerzutowego hormonoopornego rak gruczołu krokowego z przerzutami.	U chorych z hormonoopornym rakiem prostaty z przerzutami, ze stanem sprawności ECOG=0-1 oraz progresją choroby pomimo wcześniejszego leczenia docetakselem stwierdzono korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem KAB w porównaniu z mitoksantronem.
SMC	2016	Pozytywna	Dorośli chorzy na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego wcześniej leczonych docetakselem	<p>Kabazytaksel (Jevtana®) został dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym opornym na leczenie hormonalne rakiem gruczołu krokowego uprzednio leczonych schematem zawierającym docetaksel.</p> <p>Zastosowanie kabazytakselu ogranicza się do chorych, którzy otrzymali docetaksel w dawce ≥ 225 mg/m² (3cykle) i mają stan sprawności wg ECOG 0 lub 1.</p> <p>W otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu fazy III u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne, leczenie kabazytakselem i prednizonem/prednizolonem wiązało się z wydłużeniem mediany przeżycia całkowitego o 2,4 miesiąca w porównaniu z mitoksantronem.</p>

Organizacja	Rok	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
G-BA	2012	Ocena dodatkowej korzyści ¹⁴	Dorośli chorzy na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami.	<p>a) Chorzy z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których stwierdzono progresję w czasie lub po leczeniu docetakselem i nie można ponownie zastosować docetakselu.</p> <p>Stwierdzono niewielką, dodatkową korzyść związaną ze stosowaniem KAB względem terapii porównawczej (BSC).</p> <p>b) Chorzy z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których stwierdzono progresję w czasie lub po leczeniu docetakselem i można ponownie zastosować docetakselu.</p> <p>Brak udowodnionej, dodatkowej korzyści związanej ze stosowaniem KAB względem terapii porównawczej (docetaksel).</p>
AWMSG	2011	Negatywna	Dorośli chorzy na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego.	AWMSG wskazuje, że kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, stosowany u chorych dorosłych na przerzutowego hormonoopornego raka gruczołu krokowego leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel nie może refundowany w Walii z powodu spełnienia kryteriów odrzucenia wniosku w związku z rekomendacją NICE. Informacja taka znajduje się jedynie na stronie AWMSG (nie wydano żadnego oficjalnego dokumentu).

¹⁴ Dokument zawiera ocenę dodatkowej korzyści uzyskiwanej przez chorych poddawanych terapii analizowaną interwencją w porównaniu do komparatora. Komparator jest odpowiednią terapią stosowaną w danym wskazaniu zgodną z obecnym stanem wiedzy.

5. Komparator

5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

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 2012] 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 co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie wytycznych klinicznych oraz określonej praktyki klinicznej w Polsce definiowanej Programem lekowym B.56 określono możliwe ścieżki leczenia kabazytakselem, a dla każdej z określonych ścieżek wskazano odpowiedni komparator. Wybór komparatora potwierdzono na podstawie stanowiska ekspertów klinicznych.

Wnioskowana populacja obejmuje chorych na mCRPC **po niepowodzeniu leczenia docetakselem**. Według wytycznych klinicznych, u chorych stosujących uprzednio docetaksel wybór kolejnej linii leczenia jest uzależniony od tego czy chory stosował wcześniej również leki nakierowane na receptor androgenowy takie jak np. octan abirateronu czy enzalutamid. W przypadku gdy nie były one stosowane zalecane jest zastosowanie **octanu abirateronu, enzalutamidu lub kabazytakselu**. Jeśli natomiast zostały one podane na którymś etapie leczenia wtedy preferowaną opcją terapeutyczną jest kabazytaksel. Jako możliwą do zastosowania opcję terapeutyczną wskazuje się również dichlorek radu (Ra-223).

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ* obecnie w Polsce, spośród opcji terapeutycznych wskazywanych w wytycznych jako zalecane w analizowanym wskazaniu, finansowane ze środków publicznych są:

- w ramach programu lekowego B.56 *Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego*:
 - octan abirateronu;
 - enzalutamid;
 - rad-223
- w ramach katalogu chemioterapii:
 - docetaksel.

W ramach świadczeń opieki zdrowotnej finansowana jest radioterapia (Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ). Ponadto leki stosowane uzupełniająco lub w ramach BSC¹⁵ takie jak kortykosteroidy czy bisfosfoniany finansowane są w ramach listy A1.

W przypadku leków stosowanych w ramach programu lekowego, octan abirateronu oraz enzalutamid mogą być stosowane w populacji chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed chemioterapią („*pre chemo*”) jak i po chemioterapii („*post chemo*”). Istotne jest, że octan abirateronu i enzalutamid nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie tj. jeśli w dowolnym momencie procesu terapeutycznego, któryś z nich był już zastosowany, ten drugi nie może być już podany, nie jest również możliwe ponowne zastosowanie tego samego leku.

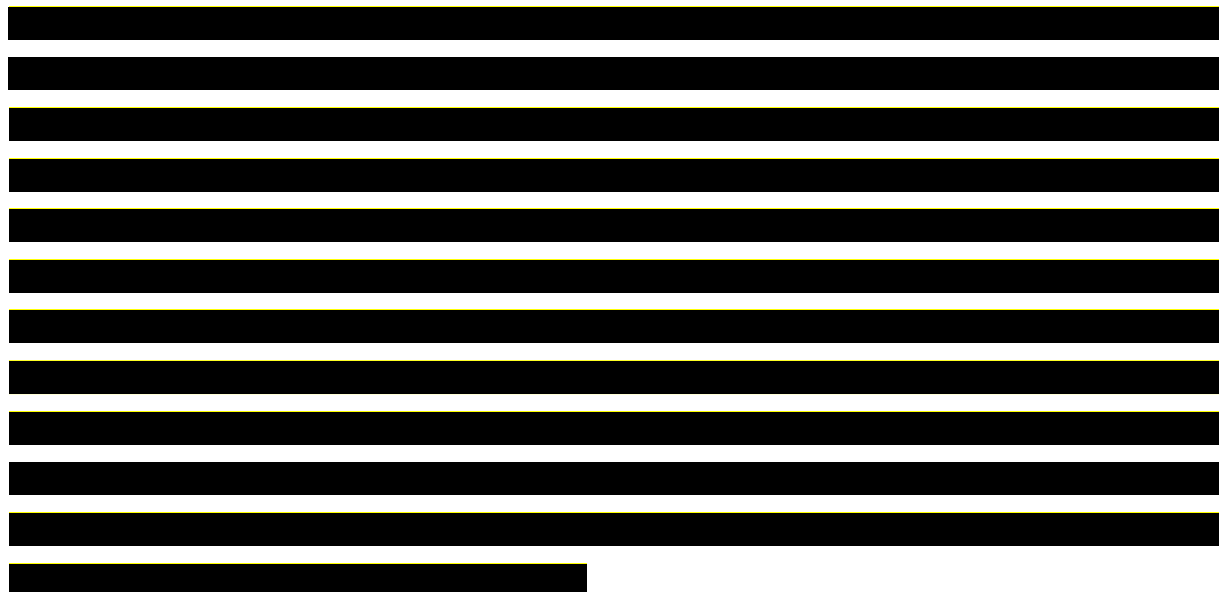
Terapia dichlorkiem radu w ramach programu lekowego jest ograniczona do populacji chorych z progresją po wcześniejszym zastosowaniu ≥ 2 linii leczenia systemowego (innych niż analogi LHRH¹⁶) z powodu mCRPC¹⁷. Co więcej, niezbędne jest potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności ≥ 6 przerzutów do kości oraz brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze ≤ 3 cm w osi krótkiej.



¹⁵ ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające

¹⁶ ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone* – hormon uwalniający hormon luteinizujący

¹⁷ Dopuszcza się zastosowanie dichlorku radu-223 bez zastosowania wcześniejszych 2 linii leczenia systemowego pod warunkiem braku możliwości zastosowania innej metody leczenia systemowego, co oznacza obecność przeciwwskazań medycznych



Poniżej zaprezentowano możliwe ścieżki leczenia, istotne z perspektywy analizowanej sytuacji, a więc determinujące sekwencje stosowanych leków w ramach mPC. W celu określenia potencjalnych ścieżek leczenia przyjęto, że:

- enzalutamid i octan abirateronu mogą być zastosowane zarówno przed jak i po docetakselu, przy czym nie mogą być stosowane sekwencyjnie;
- po niepowodzeniu leczenia DOC i ENZ/ABI opcję finansowaną może stanowić jedynie leczenie objawowe (BSC);
- zgodnie z wytycznymi klinicznymi i zarejestrowanym wskazaniem docetaksel może być stosowany wyłącznie w przerzutowym PC (zarówno hormonowrażliwym jak i hormonoopornym). Ponadto nie uwzględniono powtórnej terapii docetakselem, ponieważ nie jest to rekomendowana opcja terapeutyczna we wnioskowanym wskazaniu;
- zgodnie z Programem Lekowym B.56 chorzy w nmCRPC mogą zastosować apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid przed docetakselem. Jeśli chorzy zastosowali ww. leki nmCRPC nie jest możliwe ponowne ich zastosowanie oraz zastosowanie octanu abirateronu w mCRPC. Po leczeniu APA/DARO/ENZ w nmCRPC możliwą do zastosowania finansowaną opcją terapeutyczną w mCRPC jest DOC i BSC.

Rysunek 1.
Możliwe ścieżki terapeutyczne mPC

	mHSPC	mCRPC		
		1 linia CRPC	2 linia CRPC	3 linia CRPC
Ścieżka 1	ADT/RTH	DOC	ENZ/ABI	BSC
Ścieżka 2	DOC	ENZ/ABI	BSC	brak
Ścieżka 3	ADT/RTH	ENZ/ABI	DOC	BSC
	nmCRPC	mCRPC		
		1 linia CRPC	2 linia CRPC	3 linia CRPC
Ścieżka 4	APA/DARO/ENZ	DOC	BSC	brak

Biorąc pod uwagę, że wnioskowana interwencja obejmuje **KAB po niepowodzeniu leczenia docetakselem**, kabazytaksel może być zastosowany w określonych miejscach w ścieżce leczenia. Możliwe ścieżki leczenia KAB we wnioskowanej populacji ilustruje poniższy schemat.

Rysunek 2.
Możliwe ścieżki terapeutyczne mPC

	mHSPC	mCRPC		
		1 linia CRPC	2 linia CRPC	3 linia CRPC
Ścieżka 1	ADT/RTH	DOC	KAB	BSC
Ścieżka 2	DOC	KAB	BSC	brak
Ścieżka 3	ADT/RTH	ENZ/ABI	DOC	KAB
	nmCRPC	mCRPC		
		1 linia CRPC	2 linia CRPC	3 linia CRPC
Ścieżka 4	APA/DARO/ENZ	DOC	KAB	brak

W zależności od miejsca zastosowania kabazytakselu w ścieżce leczenia określono, że komparatorem dla kabazytakselu będą leki nakierowane na receptor androgenowy (octan abirateronu i enzalutamid) lub najlepsze leczenie wspomagające. **U chorych po leczeniu docetakselem komparatorem dla kabazytakselu będzie lek nakierowany na receptor**

androgenowy (DOC → KAB vs DOC → ART). Z kolei u chorych po leczeniu docetakselem i lekiem nakierowanym na receptor androgenowy komparatorem będzie BSC (DOC, ART → KAB vs DOC, ART → BSC).

5.2. Opis komparatorów

W niniejszym rozdziale przedstawiono opcje terapeutyczne stosowane w populacji docelowej, wybrane jako komparatory dla kabazytakselu tj. enzalutamid, octan abirateronu i najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

W aktualnej praktyce klinicznej w ramach BSC stosuje się leki przeciwbólowe, kortykosteroidy i bisfosfoniary.

Opis technologii lekowych został wykonany na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 7.
Charakterystyka komparatorów

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
Leki nakierowane na receptor androgenowy				
Enzalutamid	Klasyfikacja ATC: L02BB04 Data dopuszczenia do obrotu: 21.06.2013 r.	Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, a tym samym blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu.	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie mHSCP u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprivacją androgenów. Leczenie CRPC bez przerzutów u dorosłych mężczyzn. Leczenie 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. Leczenie CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby. 	Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.
Octan abirateronu	Klasyfikacja ATC: L02BX03 Data dopuszczenia do obrotu: 05.09.2011 r.	Octan abirateronu jest zamieniany <i>in vivo</i> do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego.	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Leczenie CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których 	Zalecana dawka wynosi 1 000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produkt leczniczy należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
		<p>CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17α-hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach</p>	<p>choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</p>	
BSC				
<p>Leki przeciwbólowe</p>	<p>Wśród leków przeciwbólowych, stosowanych w leczeniu bólu nowotworowego, finansowanych ze środków publicznych w Polsce znajdują się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opioidowe leki przeciwbólowe (buprenorfina, dihydrokodeina, fentanyl, metadon, morfina, oksykodon, tramadol i tramadol w skojarzeniu z paracetamolem); • niesteroidowe leki przeciwbólowe (diklofenak, ketoprofen). <p>Przykładowym opioidowym lekiem przeciwbólowym finansowanym ze środków publicznych we wskazaniu obejmującym silne bóle nowotworowe jest dihydrokodeina. Dostępna jest ona w Polsce pod nazwą handlową DHC Continus®.</p>	<p>Dihydrokodeina jest półsyntetycznym opioidowym lekiem przeciwbólowym o działaniu słabszym niż morfina. Działa ona na receptory opioidowe w mózgu, zmniejszając wrażliwość chorego na ból oraz wzmacniając odporność psychiczną na ból poprzez zmniejszenie lęku związanego z odczuwaniem bólu.</p>	<p>Produkt leczniczy DHC Continus® wskazany jest w zwalczaniu silnych bólów nowotworowych oraz bólów przewlekłych o innej etiologii.</p>	<p>Zalecane dawkowanie produktu DHC Continus® to 1 tabletkę co 12 godzin. Tabletkę należy połknąć w całości, nie rozgryzać.</p>

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
	<p>Produkt leczniczy DHC Continus® (podmiot odpowiedzialny: Norpharma A/S) dostępny jest w postaci tabletek powlekanych o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60, 90 lub 120 mg winianu dihydrokodeiny.</p> <p>Według klasyfikacji ATC dihydrokodeina należy do grupy: N02AA08.</p>			
<p>Kortykosteroidy</p>	<p>Deksametazon jest finansowany w Polsce we wskazaniu pozarejestracyjnym obejmującym leczenie wspomagające w terapii nowotworów złośliwych. Dostępny jest on w Polsce pod nazwą handlową Pabi-Dexamethason® i Dexamethasone KRKA®. Produkt leczniczy Pabi-Dexamethason® (podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.) dostępny jest w postaci tabletek, zawierających 500 µg lub 1 mg deksametazonu. Według klasyfikacji ATC deksametazon należy do grupy: H02AB.</p>	<p>Deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym. Działa około 7,5 razy silniej przeciwzapalnie niż prednizon. Silnie hamuje wydzielanie kortykotropiny z przysadki mózgowej i wtórnie zmniejsza stężenie kortyzolu we krwi.</p>	<p>Wskazanie rejestracyjne dla Pabi-Dexamethason® obejmuje choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami, a także zastosowanie pomocnicze w kontroli obrzęku mózgu.</p>	<p>Dawki ustala się indywidualnie zależnie od ciężkości choroby i reakcji chorego na leczenie. Dorośli: zwykle od 0,5 mg do 10 mg na dobę zależnie od rodzaju choroby. W przypadku niektórych chorych może zaistnieć konieczność czasowego zwiększenia dawki. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki i kontynuować obserwację chorego.</p>

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
Bisfosfoniary	<p>W grupie bisfosfoniarów, lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. Dostępny jest on m.in. pod nazwą handlową Desinobon® (podmiot odpowiedzialny: Alvogen IPCo) dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiołka (5 ml koncentratu) zawiera 4 mg kwasu zoledronowego. Według klasyfikacji ATC kwas zoledronowy należy do grupy: M05BA08.</p>	<p>Kwas zoledronowy jest inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty. Selektywne działanie bisfosfoniarów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości. Dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, kwas zoledronowy ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości.</p>	<p>Produkt leczniczy Desinobon® jest obecnie wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości; leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową u dorosłych chorych. 	<p>Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości wynosi 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni. Chorzy powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL DHC Continus®, ChPL Desinobon®, ChPL Quadramet®, ChPL Pabi-Dexamethason®, ChPL Xtandi®, ChPL Zytiga®, Obwieszczenie MZ, Opracowanie AOTMiT 2019

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).

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

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

na leczenie, czy progresji choroby na podstawie zmian stężeń PSA [EMA 2015, Howard 2017, ICER 2018].

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

Reasumując w ramach analizy klinicznej w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie całkowite chorych;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby
- progresja, odpowiedź PSA;
- ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu);
- profil bezpieczeństwa.

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji

długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

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

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

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 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* [Rozporządzenie MZ 2021].

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.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Cabazitaxel EVER Pharma®, 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 8.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli mężczyźni, chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.</p> <p>Szczegółowy opis populacji wnioskowanej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.</p> <p>Komentarz 1¹⁸: Biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazanie interwencji badanej oraz aktualną praktykę kliniczną, kabazytaksel może być zastosowany w określonych miejscach w ścieżce leczenia:</p> <p>III. Po leczeniu DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → KAB <p>IV. Po leczeniu DOC i ART (ENZ lub ABI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ENZ/ABI → KAB • ENZ/ABI → DOC → KAB. <p>Możliwe ścieżki leczenia KAB we wnioskowanej populacji ilustruje poniższy schemat.</p>	<p>Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia np. chorzy nieleczeni wcześniej DOC.</p>
	<p>Schemat leczenia KAB w populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> mHSPC (niezależny od linii CRPC) mCRPC (z podziałem na 1, 2, 3 linię CRPC) nmCRPC (niezależny od linii CRPC) <p>Ścieżki leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ścieżka 1: mHSPC → ADT/RTH → 1 linia CRPC (DOC) → 2 linia CRPC (KAB) → 3 linia CRPC (BSC) Ścieżka 2: 1 linia CRPC (DOC) → 2 linia CRPC (KAB) → 3 linia CRPC (brak) Ścieżka 3: mHSPC → ADT/RTH → 1 linia CRPC (ENZ/ABI) → 2 linia CRPC (DOC) → 3 linia CRPC (KAB) Ścieżka 4: nmCRPC → APA/DARO/ENZ → 1 linia CRPC (DOC) → 2 linia CRPC (KAB) → 3 linia CRPC (brak) 	

¹⁸ Szczegółowy opis pozycjonowania kabazytakselu w ścieżce leczenia przedstawiono w Rozdziale 5.1.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Komentarz 2: W związku z tym, że KAB może być stosowany w określonych miejscach w ścieżce leczenia stwierdzono, że wykluczane będą badania w których:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy stosowali uprzednio ENZ i ABI. Zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce leki te nie mogą być stosowane sekwencyjnie po sobie oraz nie jest możliwe ponowne zastosowanie tego samego leku. Do analizy włączano jedynie badania, w której chorzy leczeni ENZ i ABI stanowili nie więcej niż 15% populacji; opis lub sposób prezentacji danych nie pozwala na określenie sekwencji leczenia np. nie można wykluczyć że chorzy stosowali uprzednio ENZ i ABI; wyniki przedstawiono łącznie dla różnych sekwencji leczenia. 	
Interwencja	<p>Kabazytaksel w dawce 25 mg/m² pc., podawanej w 1-godz. infuzji dożyłnej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia. Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®</i>.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparator ¹⁹	<p>Leki nakierowane na receptor androgenowy (octan abirateronu i enzalutamid).</p> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Xtandi®</i>.</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1 000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Szczegółowe zasady dawkowania przedstawiono w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Zytiga®</i>.</p> <p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)²⁰ np. leki przeciwbólowe, kortykosteroidy.</p> <p>Komentarz 3: <u>W zależności od miejsca zastosowania KAB w schemacie terapeutycznym komparatorem będą:</u></p> <p>III. Po leczeniu DOC:</p> <ul style="list-style-type: none"> DOC → ART (ENZ lub ABI) <p>IV. Po leczeniu DOC i ART (ENZ lub ABI)</p> <ul style="list-style-type: none"> DOC → ENZ/ABI → BSC ENZ/ABI → DOC → BSC 	Inna niż wymieniona.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite chorych; przeżycie wolne do progresji choroby¹ odpowiedź na leczenie; ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu); profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założeniami.

¹⁹ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

²⁰ Szczegółowy opis leków stosowanych w ramach BSC oraz ich dawkowanie przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Komentarz 4: W przypadku badań, w których przedstawiono jedynie wyniki dla interwencji badanej (brak wyników dla ramienia komparatora) włączane będą badania, w których opublikowano <u>zarówno medianę OS jak i PFS.</u>	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy nie-systematyczne 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 pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Farmakokinetyka Farmakodynamika
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

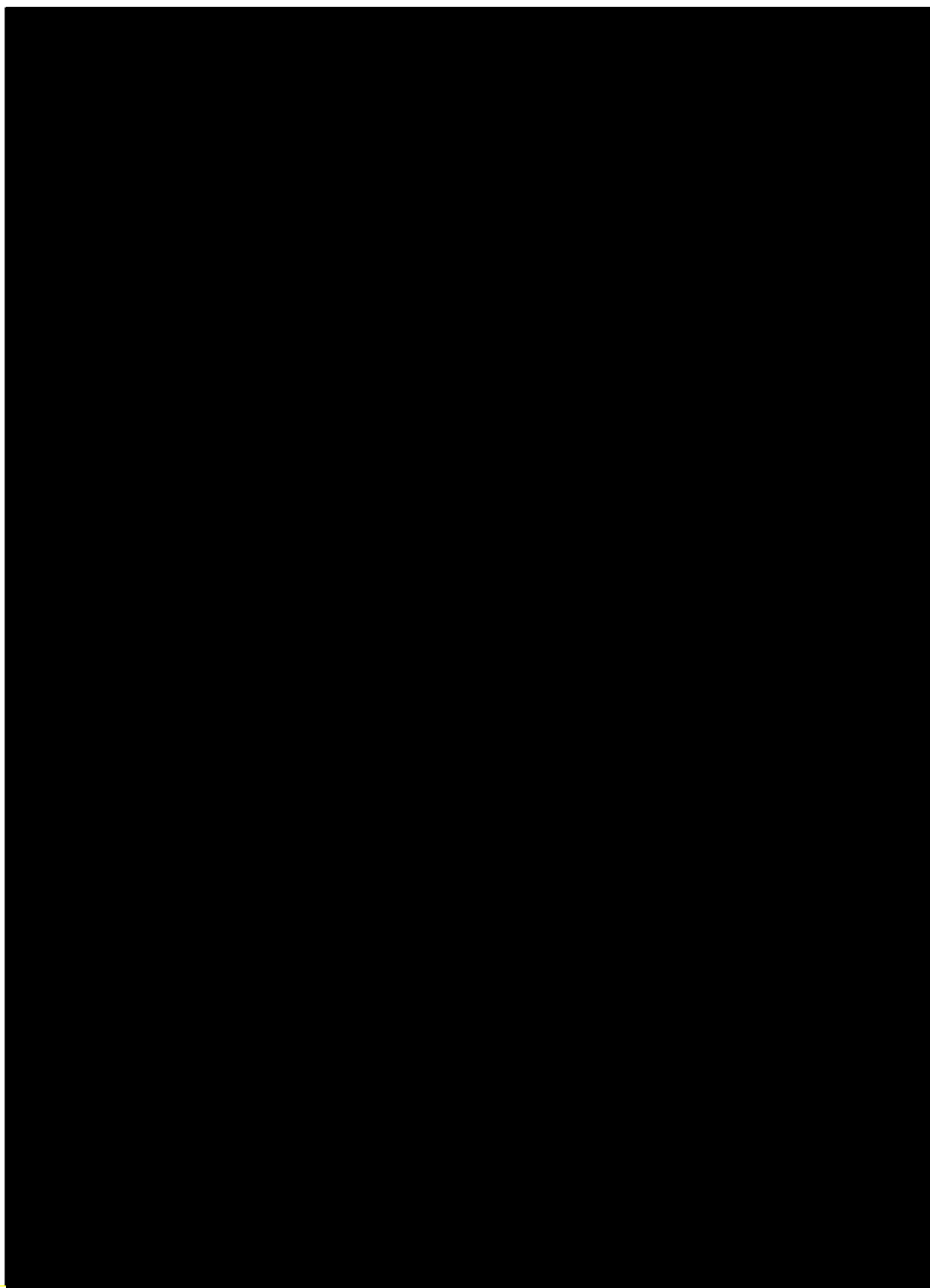
Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 1
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

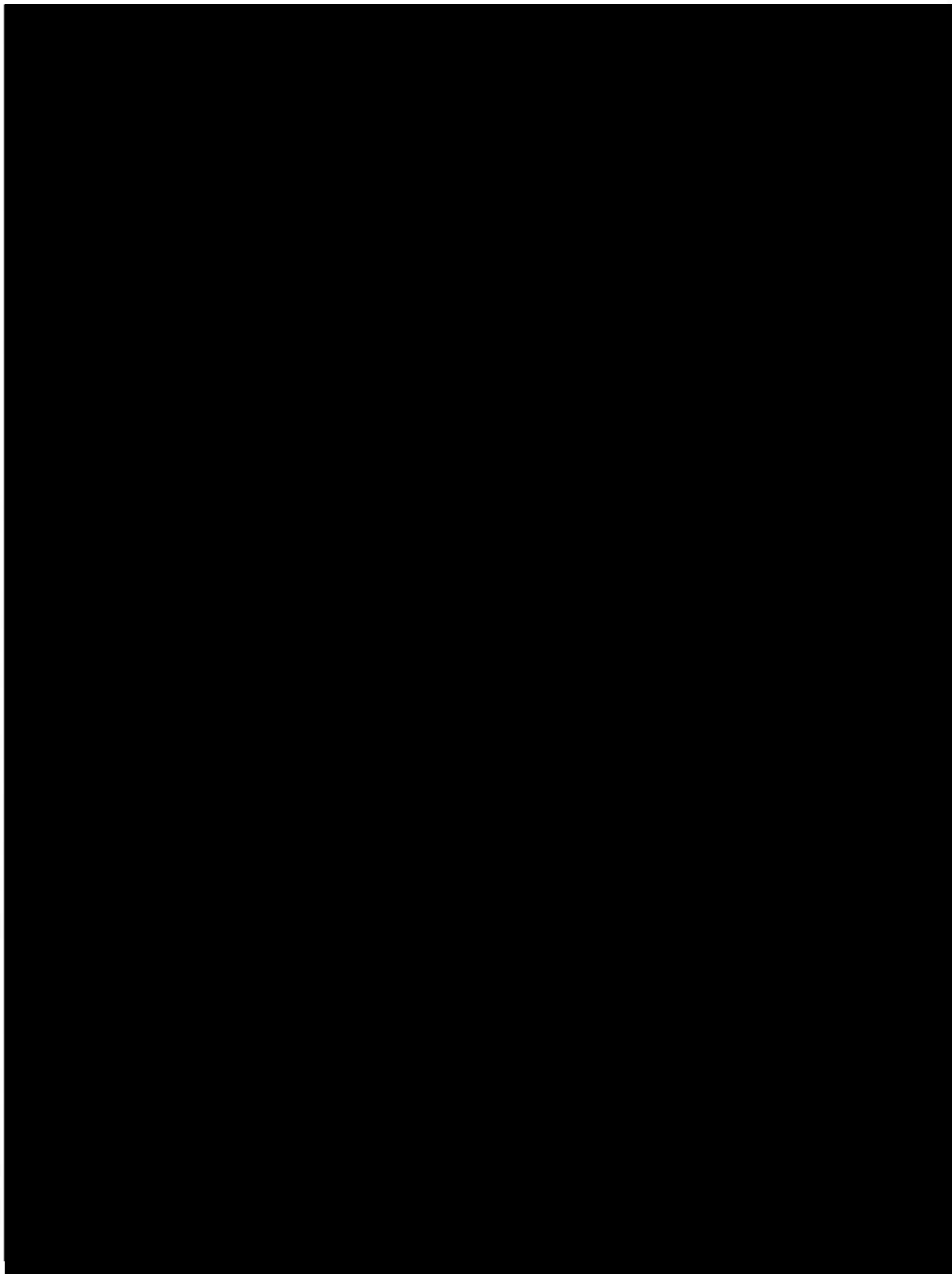
8. Załączniki

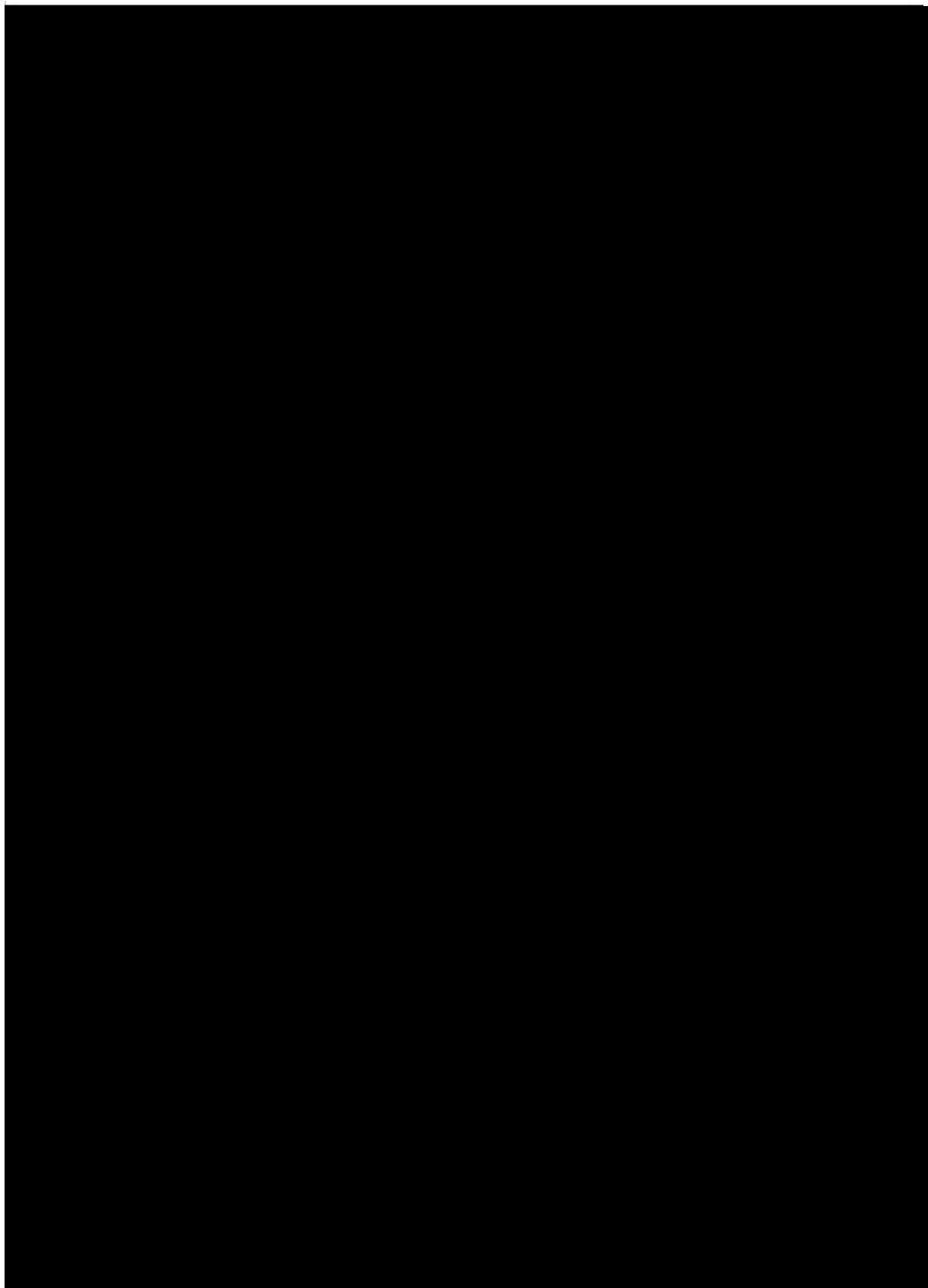
8.1. Stanowisko eksperów klinicznych

[Redacted content]

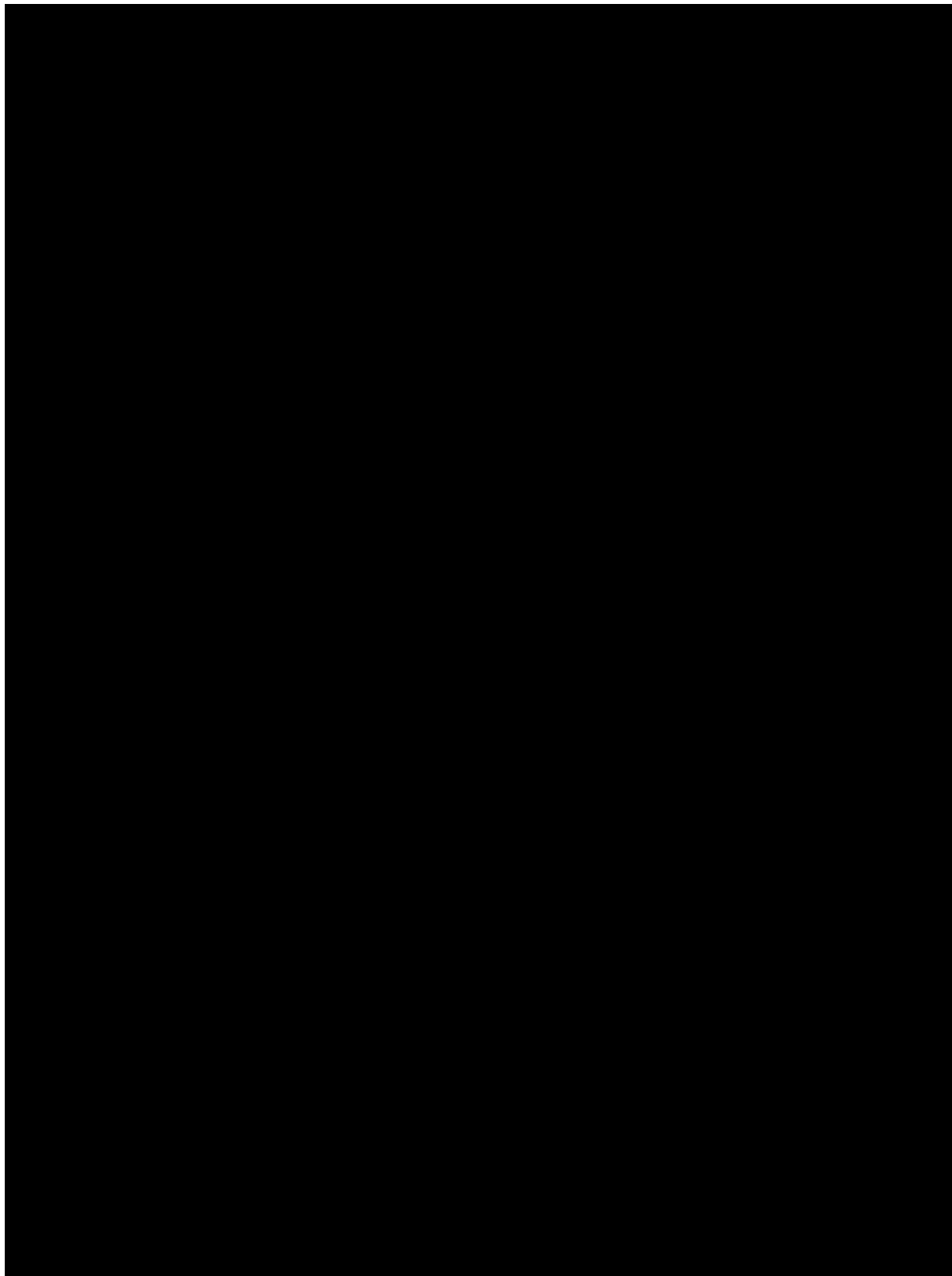
8.1.1. Ekspert 1

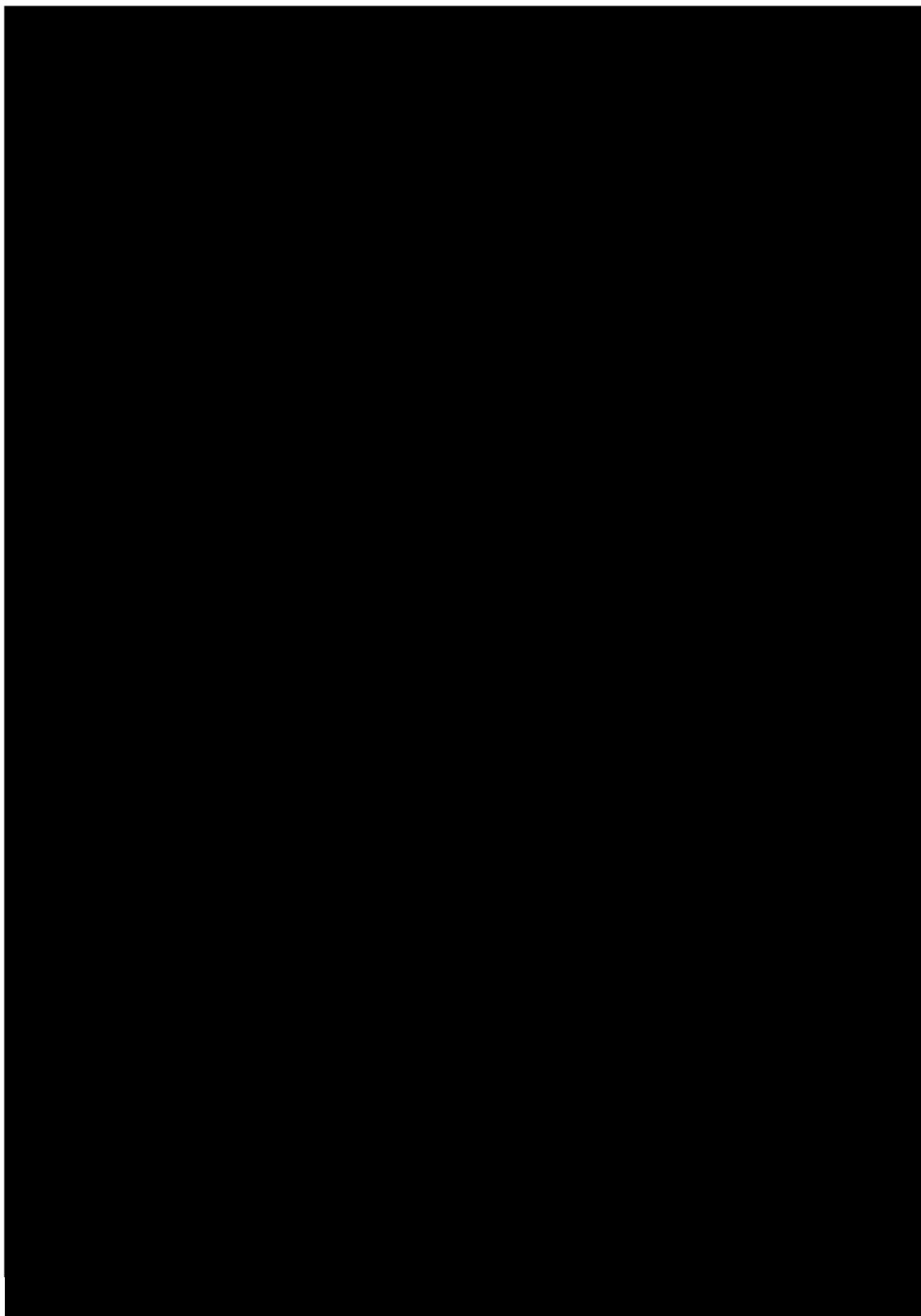


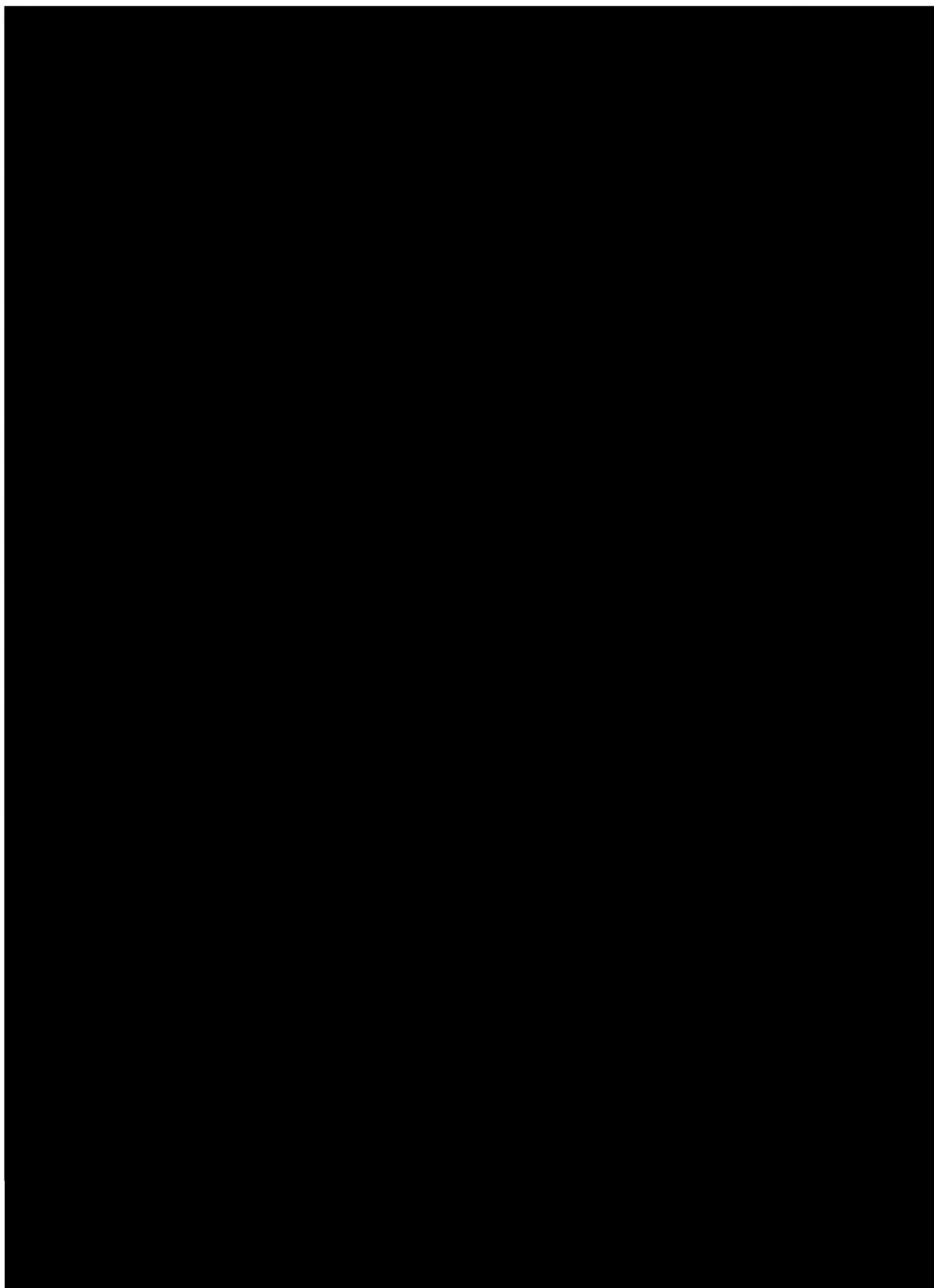




8.1.2. Ekspert 2

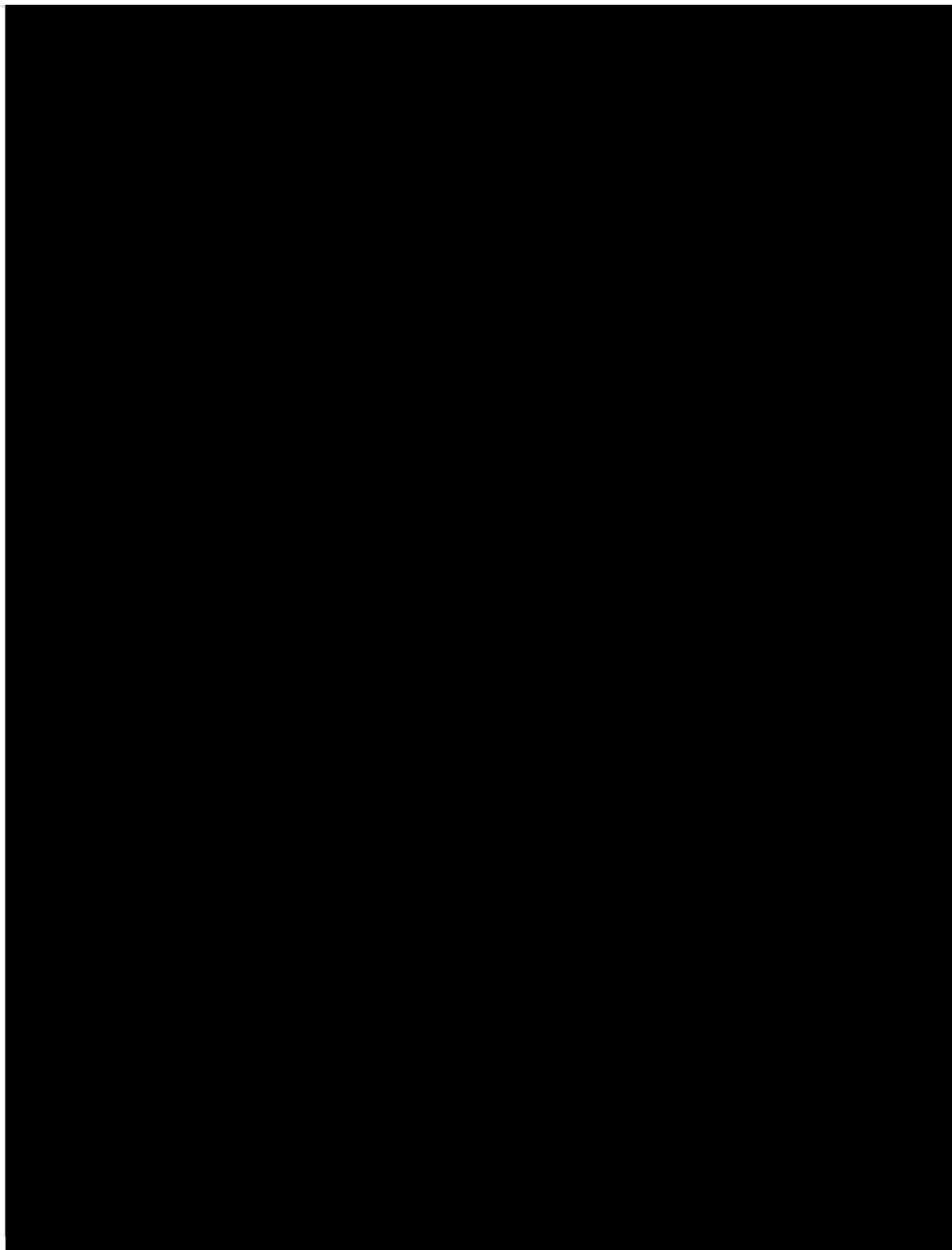


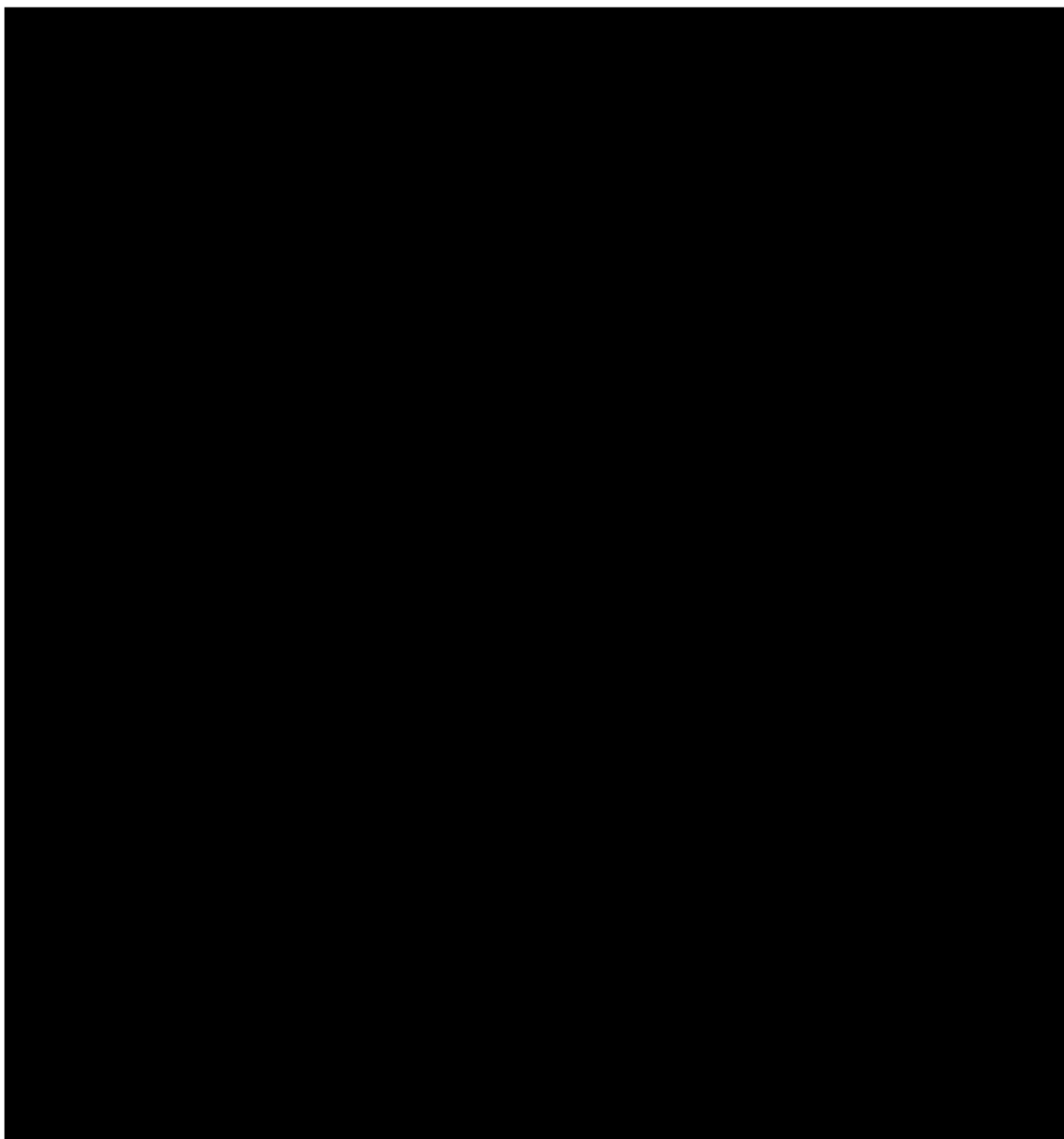




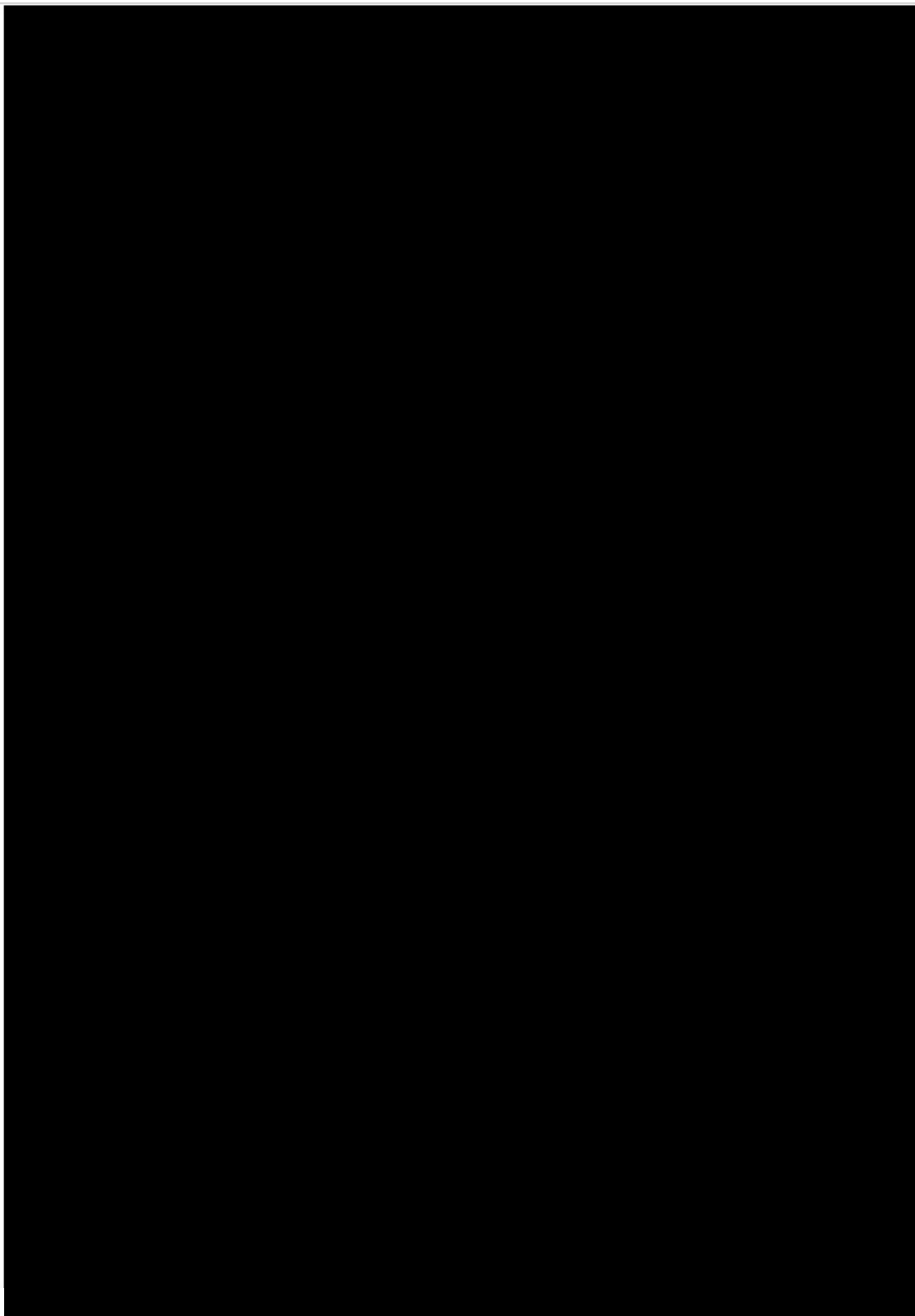
8.1.3. Ekspert 3

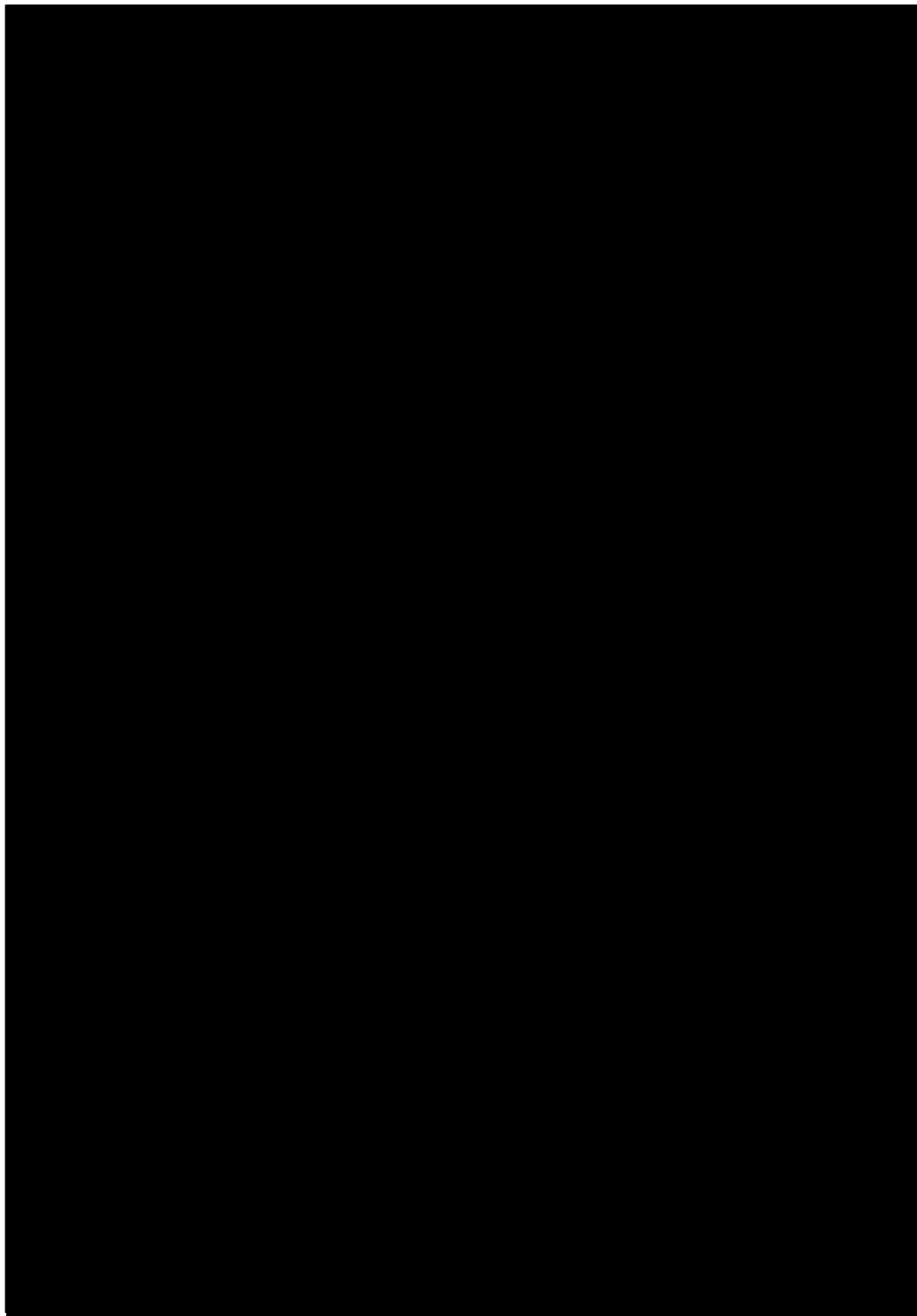


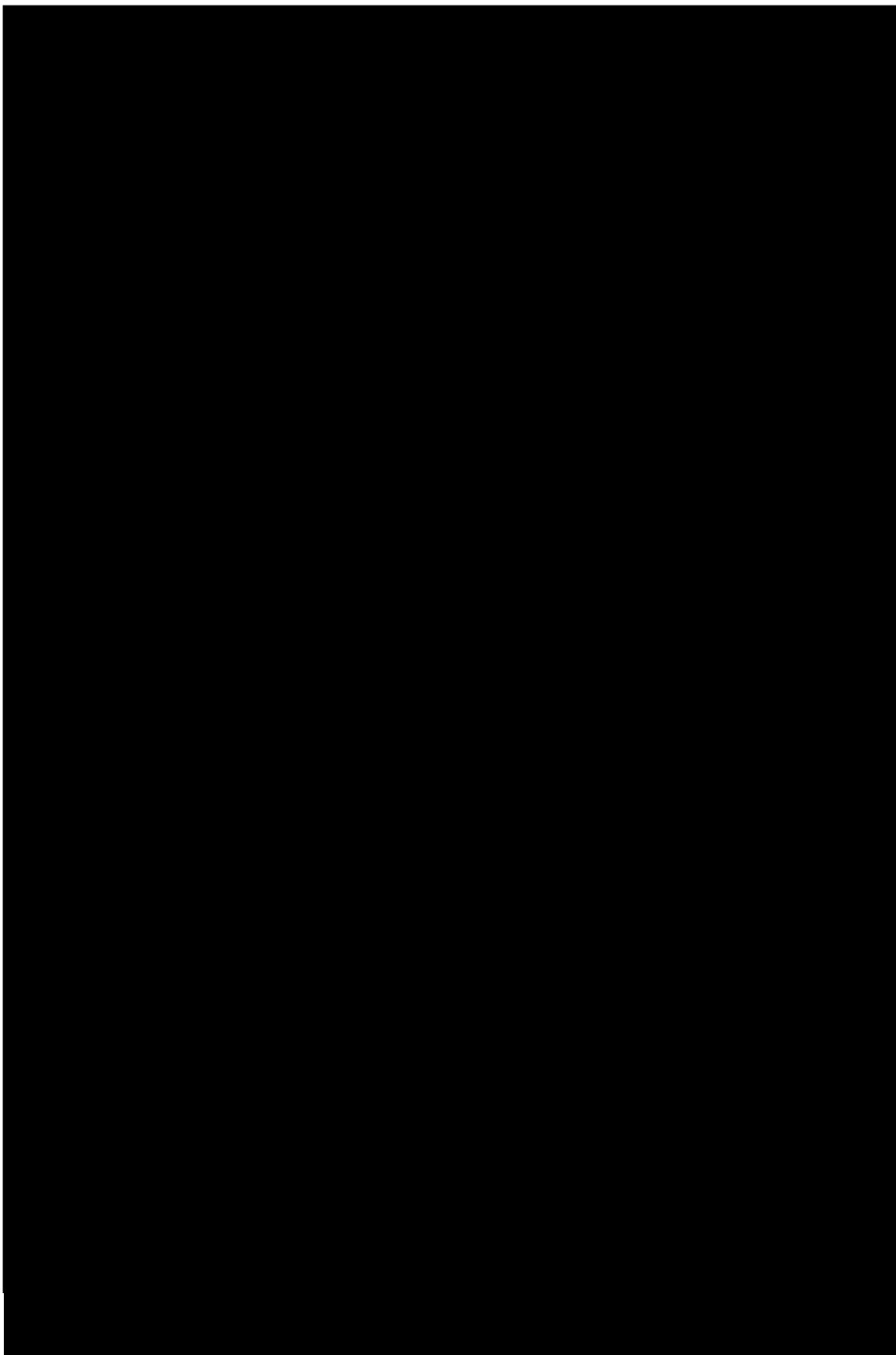




8.1.4. Ekspert 4







9. Spis tabel

Tabela 2. Klasyfikacja nowotworów gruczołu krokowego.....	15
Tabela 3. Skala Gleasona vs skala ISUP	19
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	30
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Cabazitaxel EVER Pharma®	43
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych i opinii wydanych przez AOTMiT	50
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla kabazytakselu wydanych przez zagraniczne organizacje.....	54
Tabela 8. Charakterystyka komparatorów	65
Tabela 9. Schemat PICOS	73
Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	77

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe ścieżki terapeutyczne mPC	62
Rysunek 2. Możliwe ścieżki terapeutyczne mPC	62

11. Bibliografia

Odwolanie	Opis bibliograficzny
<i>AOTMIT 2016</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Warszawa 2016
<i>AUA 2018</i>	Cookson M.S., Roth, B.J., Dahm P. i in., Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline, American Urological Association Education and Research 2018, 1-23
<i>Cabazitaxel EVER Pharma® BIA</i>	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – raport Cabazitaxel EVER Pharma® 2022 r.
<i>Carioli 2020</i>	Cariolo G., Bertuccio P., Boffetta P. i in., European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer, <i>Ann Oncol.</i> 2020; 31(5):650-658
<i>Carlsson 2020</i>	Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for Prostate Cancer. <i>Med Clin North Am.</i> 2020 Nov;104(6):1051-1062.
<i>ChPL Desinobon®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Desinobon®, http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Desinobon_4mg5ml_konc.pdf (data dostępu: 14.06.2022 r.)
<i>ChPL DHC Continus®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego DHC Continus®, http://leki.urpl.gov.pl/files/DHCContinus_tabl_3dawki.pdf (data dostępu: 14.06.2022 r.)
<i>ChPL Pabi-Dexamethason®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason®, http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf (data dostępu: 14.06.2022 r.)
<i>ChPL Quadramet®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Quadramet®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000150/WC500041751.pdf (data dostępu: 14.06.2022 r.)
<i>ChPL Xtandi®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi®, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141128130245/anx_130245_pl.pdf (data dostępu: 14.06.2022 r.)
<i>ChPL Zytiga®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136263/anx_136263_pl.pdf (data dostępu: 14.06.2022 r.)
<i>Crook 2013</i>	Crook J., Fernandez Ots A., Czynniki rokownicze w nowo rozpoznanym raku gruczołu krokowego i ich wpływ na wybór leczenia, <i>Semin Radiat Oncol</i> 2013, 23: 165-172
<i>Delanoy 2018</i>	Delanoy N, Hardy-Bessard AC, Efstathiou E i in., Sequencing of Taxanes and New Androgen-targeted Therapies in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results of the International Multicentre Retrospective CATS Database. <i>Eur Urol Oncol.</i> 2018 Dec;1(6):467-475.
<i>Didkowska 2009</i>	Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego w: Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku, Warszawa 2009, ISSN 0867-8251, 69-74
<i>Drewniak 2013</i>	Drewniak T., Enzalutamid wydłuża przeżycie u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację po uprzedniej chemioterapii, <i>Przegląd Urologiczny</i> 2013, 2 (78): 56-57
<i>EAU 2020</i>	Mottet N., Cornford P., van den Bergh i in., EAU Guidelines. Prostate Cancer, 2020
<i>EMA 2015</i>	European Medicines Agency, Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2, 2015, 1-20
<i>EMA 2016</i>	European Medicines Agency, Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/292464/2014, 2016, 1-18

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>EMA 2017</i>	European Medicines Agency, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/205/95 Rev.5, 2017, 1-43
<i>Głogowski 2015</i>	Głogowski Ł., Skuteczna kontrola objawów zaawansowanego raka gruczołu krokowego – opis pacjenta leczonego octanem abirateronu, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2015, 11 (supl. C): 1-4
<i>Hall 2019</i>	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, <i>Quality of Life Research</i> 2019, 28:1191-1199
<i>Heidenreich 2011</i>	Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. i in., Guidelines on Prostate Cancer, 2011, 1-184
<i>Hong 2014</i>	Hong J.H., Kim I.Y., Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, <i>Korean Journal of Urology</i> 2014, 55: 153-160
<i>Howard 2017</i>	Howard L.E., Moreira D., De Hoedt A. i in., Cut-points for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer, <i>BJU Int.</i> 2017, 120 (5B): 80-86
<i>IARC WHO 2018</i>	International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Global Cancer Observatory, 2018, http://gco.iarc.fr/ (data dostępu: 14.06.2022 r.)
<i>ICER 2018</i>	Institute for Clinical and Economic Review, A Look at Antiandrogen Therapies for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, 2018, 1-7
<i>Katalog JGP</i>	Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu: 15.06.2022 r.)
<i>KRN 2017a</i>	Krajowy Rejestr Nowotworów, Raport, zachorowania, 2016
<i>KRN 2017b</i>	Krajowy Rejestr Nowotworów, Raport, zgony, 2016
<i>Mateo 2018</i>	Mateo J., Fizazi K., Gillissen S. i in., Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer, <i>Eur Urol.</i> 2018, 1-9
<i>MPZ 2018</i>	Mapy Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii 2018, https://mpz.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/ (data dostępu: 15.06.2022 r.)
<i>NICE 2019</i>	NICE, Prostate cancer: diagnosis and management NICE guideline Published: 9 May 2019, 1-51
<i>Obwieszczenie MZ</i>	Załącznik do Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 1 maja 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<i>OP AOTMiT 2019</i>	Opinia nr 76/2020 z dnia 1 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
<i>Opracowanie AOTMiT 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego. Opracowanie analityczne AOTMiT, lipiec 2019, 1-446
<i>PDQ</i>	Prostate Cancer Screening (PDQ®) – Health Professionam Version. PDQ screening and prevention editorial board. Published online: April 22, 2020 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65945/ (data dostępu: 15.06.2022 r.)
<i>Petrasz 2015</i>	Petrasz P., Słojewski M., Rak prostaty – PCa (ang. Prostate Cancer), 2015, 1-15
<i>PTOK 2013</i>	Borówka A., Fijuth J., Potemski P., Nowotwory układu moczowo-płciowego, Rak gruczołu krokowego w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r., pod red. Stelmach A., Potemski P., 2013, 335-352

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>PTU 2019</i>	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Fundacja Ekspertów dla Zdrowia, Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego, Warszawa, 4 lipca 2019, 1-130
<i>Rozporządzenie MZ 2012</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>Saad 2010</i>	Saad F., Hotte, S.J., Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer, <i>Can Urol Assoc J</i> 2010, 4 (6): 380-384
<i>Skiba 2015</i>	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
<i>Szliszka 2013</i>	Szliszka E., Nowa era terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego: enzalutamid (MDV3100) i inne antyandrogeny drugiej generacji, <i>Przegląd Urologiczny</i> 2013, 6 (82): 6-13
<i>Szliszka 2013a</i>	Szliszka E., Nowa era terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego: abirateron i inne inhibitory CYP17, <i>Przegląd Urologiczny</i> 2013, 4 (80): 8-14
<i>Szymański 2011</i>	Szymański M., Rak prostaty w: <i>Gazeta Pacjenta</i> , Warszawa 2011, ISSN: 1897-1903, 01: 13-15
<i>UICC 2017</i>	Union for International Cancer Control, TNM Classification of Malignant Tumours, Eight Edition, edit. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C., Oxford, UK, 2017, ISBN 9781119263548, 1-241
<i>Ustawa o refundacji</i>	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
<i>Wojciechowska 2020</i>	http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf (data dostępu 2.06.2022 r.)
<i>Wojtyniak 2016</i>	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Sytuacja zdrowotna ludności polski i jej uwarunkowania, pod red. Wojtyniak B., Goryński P., Warszawa 2016, ISBN 978-83-89379-49-8, 1-448
<i>Wysocki 2014</i>	Wysocki W., Rak prostaty, <i>Medycyna praktyczna</i> 2014, https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/100849,rak-gruczolu-krokowego (data dostępu: 14.06.2022 r.)
<i>Zaręba 2016</i>	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)
<i>Żołnerek 2019</i>	Żołnerek J, Poborski W, Rogowski W et al. Retrospective analysis of the efficacy and safety of cabazitaxel treatment in castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15: 281–288
Wytyczne kliniczne	
<i>AHS 2021</i>	Clinical Practice Guideline GU-010 – Version 3, Advanced/Metastatic Prostate Cancer Effective Date: November, 2021
<i>AUA/ASTRO/SUO 2021</i>	Lowrance W., Breau R., Chou R., i in., ADVANCED PROSTATE CANCER: AUA/ASTRO/SUO GUIDELINE PART II, <i>The Journal of Urology</i> 2021, 205: 14-21
<i>CUA-CUOG 2021</i>	Saad F., Aprikian A., Finelli A. i in., 2021 <i>Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC)</i> , <i>Can Urol Assoc J</i> 2021;15 (2): E81-9
<i>EAU - EANM -</i>	Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N., i in., EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines. <i>Prostate Cancer</i> , 2020, 1-229

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>ESTRO - ESUR - SIOG 2022</i>	
<i>ESMO 2020</i>	Parker C., Castro E., Fizazi K. i in., Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 2020, 31 (9): 1119-34
<i>GURC 2020</i>	Malone S, Shayegan B, Basappa NS, i in., Management algorithms for metastatic prostate cancer. <i>Can Urol Assoc J.</i> 2019 Apr 26;14(2):50-60.
<i>NCCN 2022</i>	National Comprehensive Cancer Network, Prostate Cancer Version 3.2022, 1-193
<i>NICE 2019</i>	NICE, Prostate cancer: diagnosis and management NICE guideline Published: 9 May 2019, 1-51
<i>PTU 2019</i>	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Fundacja Ekspertów dla Zdrowia, Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego, Warszawa, 4 lipca 2019, 1-130
<i>SEOM 2020</i>	González Del Alba A., Méndez-Vidal M.J., Vazquez S. i in., <i>SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020)</i> , <i>Clin Transl Oncol.</i> 2021, 23(5): 969-979
Rekomendacje finansowe	
<i>AOTMiT ORP 2021</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej</i>
<i>AOTMiT OP 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opinia nr 28/2019 z dnia 28 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 2019</i>
<i>AOTMiT RP 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 35/2019 z dnia 13 maja 2019r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Jevtana (kabazytaksel) w ramach programu lekowego „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, 2019</i>
<i>AWMSG 2011</i>	https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/cabazitaxel-jevtana/ (data dostępu 18.03.2022)
<i>G-BA 2011</i>	https://www.g-ba.de/beschluesse/1470/ (data dostępu: 17.10.2022 r.)
<i>HAS 2011</i>	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/jevtana_ct_10702.pdf (data dostępu: 15.06.2022 r.)
<i>HAS 2012</i>	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/jevtana_ct_12292.pdf (data dostępu: 18.03.2022 r.)
<i>HAS 2018</i>	https://www.has-sante.fr/jcms/c_2893472/fr/jevtana (data dostępu: 17.10.2022 r.)
<i>HAS 2020</i>	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3291534/fr/cabazitaxel-cabazitaxel (data dostępu: 17.10.2022 r.)
<i>HAS 2021</i>	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3291534/fr/cabazitaxel-cabazitaxel (data dostępu: 17.10.2022 r.)
<i>NICE 2016</i>	https://www.nice.org.uk/guidance/ta391/chapter/1-Recommendations (data dostępu 18.03.2022)
<i>PBAC 2011</i>	http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-11/subsequent-decisions (data dostępu 14.06.2022 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PBAC 2012	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/positive-recommendations (data dostępu 14.06.2022 r.)
PBAC 2021	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/cabazitaxel-psd-mar-2021.pdf (data dostępu 14.06.2022 r.)
SMC 2016	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabazitaxel-jevtana-resubmission-73511 (data dostępu 14.06.2022 r.)
Zn 2018	https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief/2017/11/14/cabazitaxel-jevtana-bij-de-indicatie-gemetastaseerd-prostaatacarcinoom-t-4-beoordeling (data dostępu: 17.10.2022 r.)