



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

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, 23.01.2024 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

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 23 stycznia 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.45.2023.14.DR z dnia 4 stycznia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 11 września 2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy;• Kontrola jakości;• Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none">• Opis problemu zdrowotnego;• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;• Opis wyboru komparatorów.
	<ul style="list-style-type: none">• Opis problemu zdrowotnego;• Opis wytycznych;• Opis wyboru komparatorów.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	9
1. Cel analizy	12
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny	14
3.1. Populacja docelowa	14
3.2. Definicja i klasyfikacja	15
3.3. Etiologia i patogenez.....	16
3.4. Rozpoznawanie	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	19
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny.....	19
3.5.2. Rokowanie i powikłania	21
3.5.3. Ocena stopnia złośliwości i zaawansowania choroby.....	21
3.5.4. Monitorowanie postępów choroby	23
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	25
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	29
3.7.1. Wytyczne kliniczne	29
3.7.2. Finansowanie terapii w Polsce	47
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	51

4. Interwencja – enzalutamid	58
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania enzalutamidu	62
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji	62
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	71
5. Komparatory	74
6. Efekty zdrowotne	88
7. Rodzaj i jakość dowodów	91
7.1. Kierunki analiz – PICOS	92
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	94
8. Załączniki	95
8.1. ESMO-MCBS.....	95
9. Spis tabel	96
10. Spis rysunków	98
11. Bibliografia	99

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABI	abirateron
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprawacją androgenów
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APA	apalutamid
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASMR	fr. <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i> – wskaźnik rzeczywistej korzyści 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
ChT	chemioterapia
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
DAR	darolutamid
DHA	ang. <i>Danish Health Authority</i> – duńska agencja oceny technologii medycznych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DOC	docetaksel
DRE	ang. <i>digital rectal examination</i> – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego
EANM	ang. <i>European Association of Nuclear Medicine</i> – Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ESTRO	ang. <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii

Skrót	Rozwinięcie
ESUR	ang. <i>European Society of Urogenital Radiology</i> – Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HRQL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HVD	ang. <i>high volume disease</i> – choroba o dużej objętości
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> – czas protrombinowy
ISUP	ang. <i>International Society of Urological Pathology</i> – Międzynarodowe Stowarzyszenie Patologów Urologicznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> – Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
KCE	ang. <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> – belgijskie federalne centrum wiedzy o opiece zdrowotnej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LHRH/GnRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący / ang. <i>gonadotrophin releasing hormone</i> – gonadoliberyna
LVD	ang. <i>low volume disease</i> – choroba o małej objętości
MCBS	ang. <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> – wystandaryzowane, uniwersalne oraz zwalidowane narzędzie wykorzystywane do stratyfikacji wielkości korzyści klinicznych wynikających z zastosowania terapii nowotworowych
mCNPC	ang. <i>metastatic castration-naive prostate cancer</i> – niepoddany kastracji rak gruczołu krokowego z przerzutami
mCRPC	ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
mHNPC	ang. <i>metastatic hormone-naive prostate cancer</i> – dotychczas nieleczony hormonalnie rak gruczołu krokowego z przerzutami
mHSPC	ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami
mpMRI	ang. <i>multiparametric-magnetic resonance imaging</i> – wieloparametrowy rezonans magnetyczny
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów

Skrót	Rozwinięcie
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – system służby zdrowia w Wielkiej Brytanii
NHT	ang. <i>neoadjuvant hormone therapy</i> – terapia androgenami nowej generacji
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
nmHSPC	ang. <i>non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego bez przerzutów
nmCRPC	ang. <i>non-metastatic castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak prostaty bez przerzutów
NSAA	niesteroidowy lek o działaniu antyandrogenowym
ODP	poziom odpłatności
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PACE	ang. <i>Patient and Clinician Engagement</i> - Grupa pacjentów i klinicystów wyrażająca stanowisko w procesie oceny leku przez SMC
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PI-RADS	ang. <i>prostate imaging reporting and data system</i> – system opracowanym na potrzeby raportowania danych obrazowych uzyskanych z badania prostaty
PR	radykalna prostatektomia
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół tylnej, odwracalnej encefalopatii
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RT	radioterapia
RTG	Prześwietlenie rentgenowskie
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
rPFS	ang. <i>radiographic progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji radiograficznej
SIOG	ang. <i>International Society of Geriatric Oncology</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SSE	ang. <i>symptomatic skeletal events</i> – zdarzenia związane z układem kostnym
SUO	ang. <i>Society of Urologic Oncology</i> – Towarzystwo Onkologii Urologicznej
TK	tomografia komputerowa

Skrót	Rozwinięcie
TNM	ang. <i>Tumor, Lymph Nodes, Metastasis</i> – guz, węzły chłonne, przerzuty; klasyfikacja zaawansowania nowotworów
TRUS	ang. <i>transrectal ultrasonography</i> – ultrasonografia przezodbytnicza
TURP	ang. <i>transurethral resection of the prostate</i> – przezcewkowa resekcja stercza

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):

POPULACJA

Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) z:

- **dużą objętością choroby** (ang. *high-volume*, HVD) – z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu;
- **małą objętością choroby** (ang. *low-volume*, LVD).

Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym *Programie Lekowym*.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

INTERWENCJA

Enzalutamid stosowany zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi™*: Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.

U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Enzalutamid jest silnym inhibitorem szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje wiązanie androgenów do receptora androgenowego, przez co nie pozwala na przemieszczanie się aktywnego receptora do jądra komórkowego i jego wiązanie z DNA. Działanie to przyczynia się do ograniczenia wzrostu komórek nowotworowych, może powodować ich śmierć, a co za tym idzie, regresję nowotworu. Opisane działanie enzalutamidu jest obserwowane także w sytuacji nadekspresji receptorów androgenowych oraz w przypadku raka prostaty opornego na terapię antyandrogenami.

KOMPARATOR

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, u chorych mHSPC można zastosować następujące schematy leczenia:

- terapię deprivacją androgenów w skojarzeniu antyandrogenem nowej generacji (NHT) i/lub docetakselem:
 - ADT + enzalutamid;
 - ADT + octan abirateronu;
 - ADT + apalutamid;
 - ADT + docetaksel + octan abirateronu;
 - ADT + docetaksel + darolutamid;
 - ADT + docetaksel – terapia zalecana w szczególnych przypadkach, gdy chory nie chce lub nie może zastosować terapii trójlekowej (np. z powodu braku refundacji);
 - ADT + radioterapia;
 - ADT – monoterapia zaleca w szczególnych przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej.

Biorąc pod uwagę wytyczne dotyczące leczenia mHSPC, praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- **populacja high-volume (HVD) z przeciwwskazaniami do stosowania docetakselu i octanu abirateronu:**
 - terapia deprivacją androgenów (ADT);
- **populacja low-volume (LVD):**
 - apalutamid (APA),
 - octan abirateronu (ABI),
 - radioterapia (RT).

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA LECZNICZA

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów dotyczących mężczyzn, przy czym najliczniejszą grupę stanowią mężczyźni w podeszłym wieku. W raporcie opublikowanym przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) zwrócono uwagę, że w przeciwieństwie do innych krajów europejskich, w Polsce od 2004 roku obserwowano utrzymujący się wzrost zarówno zachorowalności jak i śmiertelności na raka gruczołu krokowego. Równocześnie w raporcie KRN podkreślono, że mimo najwyższej dynamiki wzrostu zachorowalności w ostatniej dekadzie, obserwuje się stabilizację śmiertelności i znaczącą poprawę wskaźników przeżyć. Pomimo to, od 2016 roku **w Polsce rak gruczołu krokowego pozostaje najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn oraz jest drugą, po raku płuca, najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych. W 2020 roku stanowił on ok. 19,6% wszystkich zachorowań oraz ok. 10,6% zgonów na nowotwory u mężczyzn.**

Ponadto w raporcie KRN wskazano, że w 2019 roku rak prostaty występował najczęściej w najstarszej grupie wiekowej tj. powyżej 65 r.ż., gdzie stanowił 23% zachorowań i 13% zgonów.

Rak gruczołu krokowego stanowi tym samym poważny problem zdrowotny, który dotyka liczną i zróżnicowaną grupę chorych. W związku z powyższym konieczny jest dostęp w Polsce do jak najszerzej liczby opcji terapeutycznych, które umożliwią jak najlepsze dopasowanie leczenia do potrzeb chorego, zgodnie z międzynarodowymi standardami.

Objawy raka prostaty z przerzutami obejmują między innymi ból kości, zmęczenie i powikłania ze strony układu moczowego. Istotnym aspektem choroby jest jej oddziaływanie na psychikę chorego, zarówno w trakcie diagnozy, jak i później, podczas progresji choroby oraz trwania leczenia. Samo leczenie obarczone jest znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych wpływających istotnie na codzienne funkcjonowanie chorego.

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami stanowi poważne obciążenie dla chorego oraz jest związany z obniżeniem jakości życia oraz bólem pogłębiającym się wraz z postępowaniem choroby a w konsekwencji prowadzi do przedwczesnego zgonu.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi standardowe leczenie mHSPC opiera się na 5 lekach, które obejmują: enzalutamid, octan abirateronu, apalutamid, darolutamid i docetaksel. Mimo, że ostatnie lata przyniosły przełom w leczeniu zaawansowanego raka stercza, szczególnie u chorych na mHSPC, to skuteczność terapii wciąż można zwiększyć poprzez udostępnienie chorym leków, które obecnie w wielu krajach stanowią standard, a ich skuteczność została poparta wysokiej jakości dowodami naukowymi.

Populacja wnioskowana obejmuje chorych z mHSPC z dużą objętością (HVD) choroby z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu oraz z małą objętością choroby (LVD). Dla **populacji HVD**, u której nie można zastosować DOC i ABI, np. ze względu na stan zdrowia czy tolerancję leczenia, jedyną terapią finansowaną w warunkach polskich jest ADT w monoterapii. Jak wskazują aktualne wytyczne kliniczne nie jest to leczenie optymalne. Dopuszcza się zastosowanie ADT w monoterapii wyłącznie, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej. Z kolei w **populacji LVD** możliwe opcje terapeutyczne obejmują apalutamid, octan abirateronu oraz radioterapię. W populacji LVD nie zaleca się stosowaniu docetakselu, jest to terapia rekomendowana w populacji z dużą objętością choroby. Należy również zauważyć, że octan abirateronu jest zarejestrowany u nowo zdiagnozowanych chorych z mHSPC z grupy wysokiego ryzyka i może

nie być odpowiedni dla wszystkich osób, w tym chorujących na cukrzycę, słabo kontrolujących glikemię czy osób z niewydolnością serca.

Objęcie finansowaniem ze środków publicznych enzalutamidu stosowanego w skojarzeniu z ADT w leczeniu dorosłych mężczyzn z mHSPC wprowadzi możliwość poszerzenia wyboru skutecznych form leczenia w Polsce. Umożliwi to klinicyście wdrożenie leczenia zgodnie z międzynarodowymi standardami.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- progresja choroby, odpowiedź PSA;
- odpowiedź na leczenie wg kryterium RECIST 1.1.;
- zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego;
- zdarzenia związane z układem kostnym;
- oporność na kastrację;
- 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.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- 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.
- Materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2021 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań randomizowanych włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.
- Analizy *post-hoc* jeśli będą zawierały wyniki dla chorych LVD lub HVD.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

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

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

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w leczeniu **hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn** z:

- dużą objętością choroby (ang. *high-volume*, HVD) – z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu;
- małą objętością choroby (ang. *low-volume*, LVD).

Wnioskowana populacja obejmuje jedno ze wskazań rejestracyjnych dla produktu leczniczego Xtandi™. Populacja docelowa jest dodatkowo zawężona względem wskazania rejestracyjnego dla hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.

3.2. Definicja i klasyfikacja

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

W Polsce, rak gruczołu krokowego jest pierwszym co do częstości występowania nowotworem dotyczącym męską część populacji – wg raportu KRN z 2020 roku stanowił 19,6% wszystkich rozpoznanych nowotworów (na drugim miejscu jest rak oskrzela i płuca - 15,8% przypadków). Równocześnie, rak prostaty stanowi drugą po raku oskrzela i płuca najczęstszą przyczynę zgonu z powodu choroby nowotworowej (wg raportu KRN z 2020 roku stanowił 10,6% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych) [KRN 2023].

Najczęściej występującym nowotworem gruczołu krokowego jest rak gruczołowy, wywodzący się zazwyczaj z nabłonka obwodowej części gruczołu. Rzadziej występujące typy nowotworu to rak z nabłonka przejściowego, guzy neuroendokrynne, mięsaki i chłoniaki [KRN 2023].

Definicja hormonowrażliwego raka prostaty

Chorzy z chorobą ograniczoną do narządu po leczeniu chirurgicznym (prostatektomia) bądź radioterapią doświadczają często rozsiewu nowotworu poza gruczoł krokowy. U części chorych diagnozuje się obecność przerzutów *de novo*, bez wcześniejszej diagnozy o nieprzerzutowym raku prostaty. Pomimo różnego czasu wystąpienia przerzutów we wspomnianych grupach, chorych tych określa się zbiorczo jako reagujących na kastrację chirurgiczną lub farmakologiczną, zaś choroba określana jest jako hormonozależny rak gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*). mHSPC jest stanem poprzedzającym wystąpienie oporności na kastrację (mCRPC, ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*), charakteryzującej się niekorzystnymi rokowaniami i wysoką śmiertelnością [Cattrini 2019].

Przyjmuje się, że rak hormonowrażliwy stanowi nowotwór u chorych, u których nie stosowano wcześniejszej terapii hormonalnej lub odpowiedź na leczenie utrzymuje się (nie stwierdza się klinicznej, radiologicznej progresji choroby lub wzrostu PSA względem nadir o $\geq 2,0$ ng/ml) [AUA SUO 2023].

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami może być sklasyfikowany, w zależności od ilości oraz rozległości przerzutów, jako choroba o **małej bądź dużej objętości** (ang. LVD – *low volume disease* – choroba o małej objętości, HVD – *high volume disease* – choroba o dużej objętości).

Dużą objętość choroby (HDV) definiuje się zgodnie z kryteriami *CHAARTED* tj. jako obecność ≥ 4 przerzutów do kości (w tym ≥ 1 zlokalizowany poza kręgosłupem lub miednicą) **i/lub** obecność przerzutów obejmujących narządy wewnętrzne. Przerzuty do węzłów chłonnych nie są uznawane jako przerzuty trzewne.

Małą objętość choroby (LVD) zdefiniowano jako chorobę przerzutową, która nie jest rozległa tzn. nie spełnia kryteriów choroby dużej objętości według kryteriów *CHAARTED* [EAU 2023].

Dodatkowo, mHSPC może być także klasyfikowany jako nowotwór **wysokiego bądź niskiego ryzyka**. Czynniki decydujące o zaklasyfikowaniu nowotworu jako choroby wysokiego ryzyka to występowanie ≥ 2 z 3 czynników: obecność ≥ 3 przerzutów do kości, obecność przerzutów trzewnych lub wynik ≥ 4 wg ISUP. Wynik ≥ 4 wg ISUP odpowiada wynikowi w skali Gleasona ≥ 8 [EAU 2023].

Poniżej opisano definicję dużej i małej objętości choroby oraz choroby wysokiego i niskiego ryzyka.

Tabela 1.

Definicja dużej i małej objętości choroby (HVD i LVD) oraz choroby wysokiego i niskiego ryzyka [EAU 2023]

Kryteria	Duża objętość choroby (HVD)	Mała objętość choroby (LVD)
<i>CHAARTED</i> (objętość choroby)	≥ 4 przerzuty do kości, w tym ≥ 1 zlokalizowany poza kręgosłupem lub miednicą I/LUB Przerzuty trzewne (przerzuty do węzłów chłonnych nie są uznawane jako przerzuty trzewne)	Nie spełnia kryteriów choroby o dużej objętości (nie-HVD).
Kryteria	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko
<i>LATITUDE</i> (ryzyko choroby)	Występowanie ≥ 2 czynników wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 3 przerzuty do kości przerzuty trzewne ≥ 4 wg ISUP 	Nie spełnia kryteriów choroby wysokiego ryzyka.

3.3. Etiologia i patogeneza

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

Najważniejsze czynniki ryzyka rozwoju raka prostaty obejmują **wiek** (po 65. roku życia) oraz **uwarunkowania genetyczne** – około 5-10% zachorowań jest klasyfikowanych jako dziedziczne (nowotwór występujący u co najmniej 3 krewnych pierwszej linii lub u co najmniej 2 krewnych w wieku nie przekraczającym 55 lat) [HTAR-HTAA 2020].

Inne potencjalne czynniki zwiększające ryzyko zachorowania to duże spożycie alkoholu oraz nieprawidłowe nawyki żywieniowe – dieta bogata w tłuszcze nasycone oraz tłuszcze pochodzenia zwierzęcego podnosi prawdopodobieństwo zachorowania na raka prostaty. Zarówno częstość występowania, jak i śmiertelność (nawet zmodyfikowana o czynniki związane z dostępnością opieki medycznej) w wyniku raka prostaty jest wyższa u mężczyzn pochodzenia afroamerykańskiego niż u przedstawicieli rasy białej [PDQ® 2023].

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

3.4. Rozpoznawanie

Wczesne stadia rozwoju raka gruczołu krokowego zazwyczaj nie dają objawów klinicznych. Część chorych zgłasza dolegliwości ze strony dróg moczowych, jednakże najczęściej są one skutkiem towarzyszącego chorobie łagodnego rozrostu prostaty. W niektórych przypadkach pierwsze kliniczne objawy raka gruczołu krokowego stanowią pochodzące od przerzutów bóle kostne.

Jednakże, pomimo bezobjawowego lub skąpoobjawowego początku choroby oraz częstego jej występowania w populacji męskiej, PTU nie zaleca ogólnopopulacyjnych badań przesiewowych w celu wykrycia nowotworu. Strategia wczesnego wykrycia raka gruczołu krokowego powinna być zindywidualizowana i skierowana do mężczyzn o ugruntowanej wiedzy medycznej na temat choroby, w dobrym stanie ogólnym oraz z szacowaną długością życia powyżej 10-15 lat. Istnieje małe prawdopodobieństwo, że osoby z szacowaną długością życia poniżej 15 lat odniosą korzyść z badań przesiewowych [PTU 2019].

Diagnozowanie raka gruczołu krokowego odbywa się w oparciu o:

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

Prawidłowe wartości PSA w surowicy zawierają się w zakresie stężeń od 0 do 4 ng/ml. Wzrost stężenia PSA może sugerować występowanie nowotworu, należy jednak mieć na uwadze, że około ¼ chorych z podwyższonym stężeniem PSA nie ma raka, a u około 20% chorych

z potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego stężenie PSA mieści się w granicach normy [KRN 2023].

Należy podkreślić, że badania przesiewowe w kierunku PSA mogą prowadzić do nadmiernego rozpoznania (ang. *overdiagnosis*) czyli rozpoznania wolno rozwijającego się raka prostaty, co może skutkować zbędnym leczeniem chorego. Nadmierne leczenie nie przynosi żadnych lub prawie żadnych korzyści w zakresie zmniejszenia śmiertelności, a prowadzi do długotrwanie utrzymujących się działań niepożądanych, w szczególności zaburzeń ze strony układu moczowego, trawiennego czy zaburzeń erekcji. Zjawisko to odnosi się do nowotworów nieistotnych klinicznie, czyli takich, które nigdy nie stałyby się przyczyną powikłań lub zgonu [Carlsson 2020]. Z tej przyczyny większość towarzystw naukowych nie zaleca rutynowych testów przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego [KRN 2023].

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

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

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

Lekarze powinni ocenić stopień i rozległość przerzutów za pomocą konwencjonalnego obrazowania u chorych z nowo rozpoznany mHSPC. Obecność i zasięg choroby z przerzutami odgrywa kluczową rolę w określeniu, jaka i czy którakolwiek terapia będzie korzystna. Ponadto konieczna jest klasyfikacja choroby pod względem wystąpienia przerzutów *de novo* lub w stadium progresji po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia. Badania nad terapią systemową wykazały, że rozległość choroby przerzutowej wpływa na odpowiedź. Przed rozpoczęciem leczenia należy zatem ocenić obecność choroby przerzutowej, jej rozległość i dokładną lokalizację [AUA SUO 2023].

Decyzja o konieczności kontynuowania diagnostyki zależy od tego, jakie opcje leczenia są aktualnie dostępne dla chorego biorąc pod uwagę oczekiwaną długość życia chorego. Należy unikać procedur diagnostycznych, które nie wpływają na decyzję o leczeniu [EAU 2023].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy raka gruczołu krokowego przez długi czas przypominają dolegliwości charakterystyczne dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego tj. częstomocz, nokturia, naglące parcie na mocz, uczucie niepełnego wypróżnienia po oddaniu moczu, oddawanie moczu wąskim strumieniem, krwinkomocz [Wardecki 2022, Szczeklik 2020].

W przypadku chorych z rakiem prostaty w wieku poniżej 65 r.ż. chorobami współistniejącymi najczęściej są: nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, niedokrwistość, zapalenie stawów, przewlekła choroba nerek, depresja, przewlekła obturacyjna choroba płuc i niewydolność serca.

W przypadku chorych powyżej 65 lat chorobami współistniejącymi najczęściej są: nadciśnienie, hiperlipidemia, choroba niedokrwienna serca, niedokrwistość, cukrzyca, zapalenie stawów, przewlekła choroba nerek, zaćma, niewydolność serca i przewlekła obturacyjna choroba płuc [ASCO 2018].

Przebieg naturalny

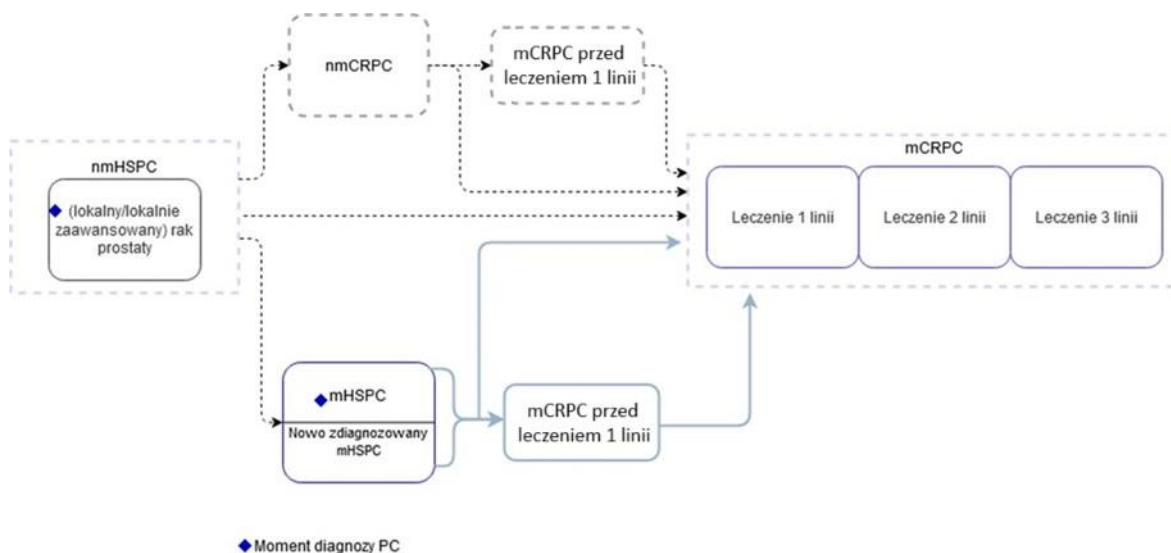
Rak prostaty w większości przypadków powstaje w strefie obwodowej gruczołu krokowego i ma charakter wielogniskowy. W historii naturalnej raka prostaty można wyróżnić kilka etapów:

- powstanie zmiany przednowotworowej;
- uformowanie pierwotnego ogniska, umiejscowionego zwykle w strefie obwodowej stercza;
- objęcie większego obszaru stercza przez nowotwór;
- naciekanie pozasterczowe;
- szerzenie się raka drogą naczyń chłonnych z tworzeniem przerzutów w węzłach chłonnych oraz szerzenie się drogą naczyń krwionośnych z tworzeniem przerzutów odległych, umiejscowionych głównie w kościach [Szczeklik 2020, CP 2022].

Poszczególne stadia kliniczne rozwoju raka gruczołu krokowego są płynne i ciężko jest wyodrębnić moment przejścia z jednego etapu do kolejnego. Zakłada się, że przebieg choroby

obejmuje stadia od choroby występującej miejscowo do formy przerzutowej, odpornej na kastrację.

Rysunek 1.
Stadia kliniczne przebiegu raka prostaty



Źródło: opracowanie własne na podstawie NCCN 2023

nmHSPC (ang. *non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego bez przerzutów,

mHSPC (ang. *hormone-sensitive prostate cancer*) – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami,

nmCRPC (ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*) – odporny na kastrację rak prostaty bez przerzutów,

mCRPC (*metastatic castration-resistant prostate cancer*) – odporny na kastrację rak prostaty z przerzutami

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

Rak gruczołu krokowego we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie wywołuje objawów klinicznych. Niekiedy pierwszym symptomem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty. Jednym z najczęstszych objawów raka prostaty jest paraliż, związany z przerzutami do rdzenia kręgowego [Szczeklik 2020, Carlsson 2020]. W miarę powiększania się guza może dochodzić do zastoju moczu w pęcherzu, a następnie do wodonercza i niewydolności nerek [Wysocki 2017]. W momencie pojawienia się objawów choroby zazwyczaj jest już za późno aby ją wyleczyć [Carlsson 2020].

Niemal wszyscy chorzy z zaawansowanym rakiem prostaty z upływem czasu ostatecznie przestają reagować na blokadę androgenową, rozwijając przerzuty z progresją raka gruczołu krokowego [Wardecki 2022].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Wielkość i umiejscowienie przerzutów są istotnymi czynnikami wpływającymi na rokowanie i dobór leczenia [AUA SUO 2023].

Na rokowania wpływają również czynniki zależne od chorego lub od nowotworu. Do czynników zależnych od chorego zaliczamy wiek, choroby współistniejące i ogólny stan zdrowia mężczyzny.

Czynnik zależny od nowotworu, wpływający istotnie na prognozy dotyczące przeżycia to przede wszystkim tempo wzrostu stężenia PSA w ciągu roku poprzedzającego rozpoznanie – szybki i znaczący przyrost stężenia jest związany ze zwiększoną śmiertelnością na raka gruczołu krokowego [AUA SUO 2023, ESMO 2020].

Wiele lat po leczeniu radykalną prostatektomią lub radioterapią z powodu raka gruczołu krokowego o korzystnym rokowaniu, u znacznego odsetka mężczyzn nadal utrzymuje się istotne pogorszenie w jednej lub wielu domenach czynnościowych: funkcji seksualnych, czynności układu moczowego (nietrzymanie moczu) i czynności jelit [Carlsson 2020].

W stadium zaawansowanym raka gruczołu krokowego najczęściej występują dolegliwości bólowe w okolicy kręgosłupa lędźwiowego, objawy ucisku rdzenia kręgowego, postępująca utrata masy ciała, narastające objawy związane z oddawaniem moczu oraz inne dolegliwości [Szczeklik 2020, Carlsson 2020].

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

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

3.5.3. Ocena stopnia złośliwości i zaawansowania choroby

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

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

- M – obecności (lub braku) przerzutów odległych [UICC 2017].

Poniższa tabela przedstawia uproszczoną klasyfikację TNM raka gruczołu krokowego.

Tabela 2.

Klasyfikacja TNM raka gruczołu krokowego

Stopień zaawansowania i definicja	
T – guz pierwotny	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego
T1	Guz niejawny klinicznie, nie stwierdzany na podstawie badania palpacyjnego i badań obrazowych
	T1a Guz wykryty na podstawie badania histopatologicznego w 5% lub mniej wyciętej tkanki stercza
	T1b Guz wykryty na podstawie badania histopatologicznego w >5% wyciętej tkanki stercza
	T1c Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej, wykonanej np. z powodu podwyższonego stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy
T2	Guz ograniczony do stercza
	T2a Zajęcie połowy jednego płata lub mniej
	T2b Zajęcie więcej niż połowy jednego płata stercza, ale nie obu płatów
	T2c Zajęcie obydwu płatów stercza
T3	Guz naciekający poza torebkę stercza
	T3a Naciekanie pozatorebkowe (jedno lub obustronne) łącznie z mikroskopowym zajęciem szyi pęcherza moczowego
	T3b Naciekanie pęcherzyków nasiennych
T4	Guz nieruchomy lub naciekanie okolicznych tkanek innych niż pęcherzyki nasienne: zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, odbytnicy, mięśnia dźwigacza odbytu i /lub ściany miednicy
N – regionalne węzły	
NX	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
M – przerzuty odległe	
MX	Nie można ocenić przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe
	M1a Przerzut(y) w jednym lub wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
	M1b Przerzut(y) do kości
	M1c Przerzut(y) o innym umiejscowieniu

Źródło: opracowane na podstawie KRN 2023 i PTU 2019

Złośliwość raka gruczołu krokowego oceniana jest w skali Gleasona, którą stanowi suma dwóch stopni złośliwości dominujących w materiale pochodzącym z biopsji, oznaczonych w zakresie od 1 do 5. Wynik poniżej 6 odpowiada złośliwości małej, 6-7 – umiarkowanej, a powyżej 7 – złośliwości dużej [CP 2022, Wardecki 2022].

Do oceny stopnia złośliwości nowotworu stosowana jest także skala ISUP (ang. *International Society of Urological Pathology*), która ogranicza liczbę możliwych stopni do pięciu. Zastosowanie skali ISUP pozwala na spójną ocenę raka gruczołu krokowego i innych typów nowotworów, eliminację anomalii sprawiającej, że najwyżej zróżnicowane nowotwory gruczołu krokowego mają ocenę 6 w skali Gleasona oraz jednoznaczne rozróżnienie pomiędzy wynikiem w skali Gleasona 7(3+4) a 7(4+3). [EAU 2023]

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

Tabela 3.
Skala Gleasona vs skala ISUP

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

3.5.4. Monitorowanie postępów choroby

Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami opiera się przede wszystkim na terapii deprywacji androgenów (ADT). Kontrolowanie postępów choroby polega w znacznym stopniu na ocenie stężenia PSA i jego zmian w czasie. Wartości wskazujące na możliwe nasilenie choroby powinny być wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki obrazowej bądź biopsji [KRN 2023].

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Urologicznego, chorzy powinni być poddawani ocenie po 3-6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. U chorych M1 (tj. z obecnymi przerzutami odległymi) zaleca się kontrolę obejmującą badanie przezodbytnicze, oznaczenie stężenia PSA, hemoglobiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej oraz testosteronu. W trakcie wizyt kontrolnych

zalecane jest także każdorazowe zbieranie wywiadu w kierunku ewentualnego występowania objawów ucisku na rdzeń kręgowy [PTU 2019].

Ważnym aspektem monitorowania postępów choroby jest obserwacja ukierunkowana na działania niepożądane wynikające ze stosowanej terapii. Chorzy poddani długotrwałej hormonoterapii powinni być regularnie poddawani ocenie gęstości mineralnej kości oraz monitorowani pod kątem ryzyka wystąpienia chorób metabolicznych i chorób układu krążenia, towarzyszących często nowotworom gruczołu krokowego [KRN 2023].

Monitorowanie postępów choroby według Programu Lekowego B.56

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.56*, badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu w celu monitorowania leczenia obejmują:

- oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, w przypadku stwierdzenia zwiększenia stężenia PSA kolejne oznaczenia należy wykonywać nie rzadziej niż co 1 miesiąc;
- badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy;
- scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy;
- morfologię krwi z rozmazem (w przypadku leczenia kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu Ra-223);
- oznaczenie stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej (w przypadku leczenia kabazytakselem);
- oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223);
- oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem);
- inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.

Zapisy programu lekowego określają ponadto czas po jakim należy wykonać poszczególne badania. Badania laboratoryjne wykonuje się:

- badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych;
- przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia kabazytakselem albo dichlorkiem radu Ra-223 oraz jednorazowo w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki dichlorku radu Ra-223;
- morfologię krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia olaparybem).

Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji [Obwieszczenie MZ].

Punkty końcowe istotne klinicznie w analizowanej populacji chorych

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

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

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak gruczołu krokowego jest pierwszym co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn [KRN 2023]. Wykrywalność raka prostaty na świecie systematycznie rośnie, głównie dzięki zwiększeniu popularności badań oznaczających stężenie PSA w surowicy. Tempo zapadalności wzrasta o około 2,5% rocznie, jednakże śmiertelność rośnie w mniejszym tempie, prawdopodobnie dzięki wykrywaniu nowotworu w stadium bezobjawowym oraz coraz skuteczniejszym metodom leczenia. Chociaż oznaczanie PSA zwiększyło poziom wykrywalności raka prostaty we wczesnym stadium, w tym nowotworów, które mogą być leczone za pomocą terapii miejscowych, lub takich, które nie wymagają leczenia, to coraz częściej zwraca się uwagę na zjawisko wspomnianego już nadmiernego rozpoznania i nadmiernego leczenia [AUA SUO 2023, PDQ® 2023].

Mimo dostępności lepszych metod diagnostycznych, które pozwalają na wcześniejsze wykrycie nowotworów, **w Polsce wciąż obserwuje się wysoką śmiertelność, a także późną wykrywalność tej choroby.** Wśród przyczyn obecnej sytuacji wskazuje się niewykonywanie zalecanych badań oraz ignorowanie przez mężczyzn wczesnych objawów nowotworów. W Polsce obecnie chorzy często zgłaszają się do lekarza, kiedy pojawią się objawy związane z przerzutami do układu kostnego, czyli w momencie gdy choroba jest już na wyższym stopniu zaawansowania i gdy pełne wyleczenie nie jest możliwe [Trząski 2023].

Szacowane prawdopodobieństwo zachorowania na raka gruczołu krokowego wynosi 11,6%, natomiast szacowane ryzyko zgonu z jego powodu to 2,4% [PDQ® 2023]. **Zgodnie z szacowanymi danymi na 2020 rok przedstawionymi w raporcie ESMO, wskaźnik śmiertelności (ang. *mortality*) w przypadku raka prostaty w Unii Europejskiej wyniesie 10,0 na 100 000, co oznacza spadek o 7,1% od 2015 roku [Carioli 2020].**

Z kolei w ogólnopolskim badaniu obejmującym ponad 1,2 miliona polskich chorych z rozpoznaniem najczęściej występujących nowotworów wskazano, że w przypadku raka gruczołu krokowego obserwuje się rosnącą tendencję zachorowalności, przy jednoczesnej stabilizacji śmiertelności. W badaniu zwrócono uwagę, że porównując lata 2000-2004 i 2015-2018 największy wzrost przeżycia, tj. o 14,6 punktów procentowych (z 70,6% do 85,2%), odnotowano w przypadku chorych na raka prostaty [Caetano 2023].

W drugiej połowie XX wieku dominujący typ nowotworu w populacji polskiej wśród mężczyzn stanowił nowotwór płuca. Jednak w ostatnich dwóch dekadach obserwowana jest redukcja częstości występowania tego typu nowotworu, częściowo na skutek zmniejszenia częstości palenia tytoniu. Od 2016 roku najczęstszym typem nowotworu w populacji polskich mężczyzn jest rak gruczołu krokowego. Cechuje go najwyższa dynamika wzrostu zachorowalności, co jest szczególnie widoczne na przestrzeni ostatnich 10 lat. Równocześnie, mimo wzrostu zachorowalności, w ostatniej dekadzie obserwuje się stabilizację śmiertelności i znaczącą poprawę wskaźników przeżyć [Wojciechowska 2022].

Zachorowania i zgony z powodu raka prostaty w Polsce

Najbardziej aktualne dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że w 2020 r. zgłoszono 14 412 zachorowań i 5 748 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego w Polsce. Należy jednak nadmienić, iż w 2020 roku obserwowano znaczny spadek liczby zachorowań najprawdopodobniej spowodowany pandemią koronawirusa SARS-CoV-2.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 4.

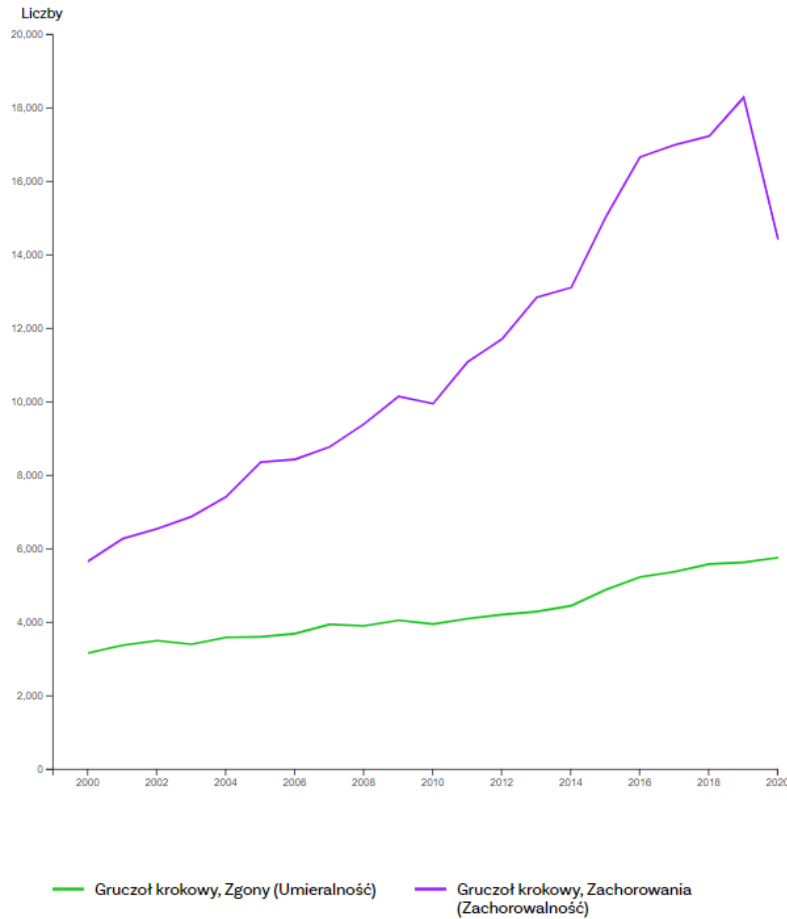
Liczba zachorowań i zgonów na nowotwór gruczołu krokowego w latach 2016-2020 w Polsce wg danych KRN

Parametr	2016	2017	2018	2019	2020
Zachorowania	16 650	16 982	17 219	18 279	14 412
Zgony	5 220	5 365	5 574	5 618	5 748

Źródło: KRN 2023

Rysunek 2.

Zgony i zachorowania – nowotwór gruczołu krokowego (C61) w latach 2000-2020 wg dany KRN



Źródło: KRN 2023

W 2020 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności osiągnął wartość 92/100 000, a współczynnik śmiertelności wynosił 47/100 000. Raka gruczołu krokowego rozpoznaje się głównie u mężczyzn powyżej 50. r.ż. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie [Szczeklik 2020, Wojciechowska 2022].

W przyszłych latach, prognozowana liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce w 2024 roku wynosi 27 375 [KRN 2023]. Natomiast według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia, liczba zgonów z powodu raka prostaty w Polsce będzie wykazywać tendencję wzrostową – w 2030 roku prognozuje się 7 905 zgonów, a w 2040 roku – 9 897 zgonów. Największa zapadalność i śmiertelność będzie obserwowana wśród chorych w wieku ≥ 70 r.ż. [AOTMiT 2019].

Nie odnaleziono współczynnika zachorowalności dla populacji stanowiącej przedmiot wniosku.

Chorobowości na raka gruczołu krokowego w Polsce

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów szacowana chorobowość na raka gruczołu krokowego w Polsce w okresie 10-letnim (dane do 2020 roku) wynosiła ok. 106,3 tys. Chorych [KRN 2023].

Nie odnaleziono informacji dotyczącej wskaźników chorobowości dla populacji ograniczonej do chorych na mHSPC z LVD i HVD.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część niniejszej analizy dla produktu leczniczego Xtandi™ [BIA Xtandi™].

Obciążenie chorobą

Rak gruczołu krokowego zaburza funkcje układu moczowo – płciowego, wpływając m.in. na częstotliwość oddawania moczu i zaburzenia erekcji. Problemy te ze względu na intymny i krępujący charakter wpływają w znaczny sposób na pogorszenie stanu psychicznego osoby chorej, mogą także być przyczyną rozwoju zaburzeń depresyjnych [Downing 2019, Zaręba 2016].

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

Ważną kwestią oddziałującą na subiektywną ocenę jakości życia dokonywaną przez chorego jest obciążenie terapią – zwłaszcza w zakresie możliwych działań niepożądanych wynikających ze stosowanego leczenia, oraz występowanie chorób współistniejących z rakiem gruczołu krokowego [Van Poppel 2020, Kokorovic 2021]. Progresa raka prostaty do bardziej zaawansowanego stadium (tj. stadium III i IV), a także często nasilenie objawów sprawia, że chorzy zgłaszają obniżoną (gorszą) jakość życia [Downing 2019].

Rak gruczołu krokowego w istotny sposób obniża jakość życia osoby chorej, powodując obciążenia natury fizycznej i psychicznej zarówno u samego chorego, jak i najbliższych mu osób. Z tej przyczyny bardzo ważne jest zapewnienie opieki całościowej, składającej się nie tylko z terapii ukierunkowanej *stricte* na nowotwór, ale także ze wsparcia psychologicznego. Istotne

jest także poznanie preferencji chorego co do metody leczenia i, w miarę możliwości, uwzględnienie ich w trakcie przygotowywania optymalnej dla konkretnej osoby opcji terapeutycznej [PTU 2019].

Długotrwałe leczenie wynikające z wcześniejszej identyfikacji choroby (np. za dużo testów PSA) prowadzi także do ekonomicznego obciążenia chorobą [Smith 2019]. Koszty pośrednie związane ze zmniejszoną produktywnością i straconym czasem pracy (zarówno chorych jak ich opiekunów) to kolejne istotne elementy związane z obciążeniem ekonomicznym [Skiba 2015]. Koszty dostępu do opieki medycznej mogą stanowić obciążenie dla chorego i wpływać na jego jakość życia oraz codzienne funkcjonowanie. Zjawisko to powszechnie określane jest jako toksyczność finansowa, obszar coraz częściej rozpoznawany w onkologii, ale słabo zbadany w raku prostaty [Imber 2020].

Podsumowując, rak gruczołu krokowego stanowi istotne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia. Jest pierwszym pod względem zachorowalności i drugim pod względem śmiertelności nowotworem w populacji polskich mężczyzn. Obejmuje liczną i zróżnicowaną grupę chorych. Z tego względu wybór optymalnej ścieżki terapeutycznej jest kluczowy i wymaga równoczesnego rozważenia wielu czynników, w tym cech choroby, toksyczności leków, obciążenia ekonomicznego, a także indywidualnych cech chorego oraz jego preferencji odnośnie terapii.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis **najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na mHSPC (hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami)**. Przyjmuje się, że rak hormonowrażliwy stanowi nowotwór u chorych, u których nie stosowano wcześniejszej terapii hormonalnej¹ lub odpowiedź na leczenie utrzymuje się (nie stwierdza się progresji choroby) [AUA SUO 2023].

Spośród wytycznych zagranicznych uwzględniono wyłącznie te wytyczne, które zostały opublikowane w 2023 roku, ponieważ w najnowszych zaleceniach wprowadzono modyfikacje

¹ W literaturze określane również jako mHNPC (ang. *metastatic hormone-naive prostate cancer* – dotychczas nieleczonej hormonalnie rak gruczołu krokowego z przerzutami) lub mCNPC (ang. *metastatic castration-naive prostate cancer* – dotychczas niepoddany kastracji rak gruczołu krokowego z przerzutami).

względem lat poprzednich, a tym samym prezentują one najlepszy sposób postępowania w świetle obecnej wiedzy. W 2022 roku dopuszczono do obrotu darolutamid w leczeniu mHSPC oraz pojawiły się wyniki badań dla octanu abirateronu w schemacie trójlekowym z docetakselem i ADT.

Wykaz uwzględnionych wytycznych zaprezentowano poniżej.

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
ASCO	2023	Wstępne leczenie hormonalne zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka gruczołu krokowego niepoddanego uprzednio kastracji.
AUA SUO	2023	Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego.
EAU*	2023	Leczenie raka gruczołu krokowego.
ESMO	2023	Leczenie raka gruczołu krokowego.
NCCN	2023	Leczenie raka gruczołu krokowego.
PTOK	2023	Zalecenia postępowania diagnostyczno -terapeutycznego w raku gruczołu krokowego

*wytyczne EAU zostały opracowane przy współpracy z organizacjami:

EANM – ang. *European Association of Nuclear Medicine* – Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej,
 ESTRO – ang. *European Society for Radiotherapy and Oncology* – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii,
 ESUR – ang. *European Society of Urogenital Radiology* – Europejskiego Towarzystwa Radiologii Układu Moczowo-Płciowego,
 ISUP – ang. *International Society of Urological Pathology* – Międzynarodowego Stowarzyszenia Patologów Urologicznych,
 SIOG – ang. *International Society of Geriatric Oncology* – Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej.

Analiza wytycznych wskazuje, że w leczeniu dorosłych mężczyzn na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami standardem leczenia jest terapia deprivacji androgenów (ADT) w skojarzeniu z antyandrogenem nowej generacji (NHT) i/lub docetakselem.

² ASCO, ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

AUA, ang. *American Urological Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne

SUO, ang. *Society of Urologic Oncology* – Towarzystwo Onkologii Urologicznej

EAU – ang. *European Association of Urology* – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne

ESMO – ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

U chorych mHSPC, zależnie od subpopulacji, można zastosować następujące schematy leczenia:

- ADT + **enzalutamid**;
- ADT + **octan abirateronu**³;
- ADT + **apalutamid**;
- ADT + **docetaksel + octan abirateronu**;
- ADT + **docetaksel + darolutamid**;
- ADT + **docetaksel** – terapia zalecana przez ASCO w szczególnych przypadkach, gdy chory nie chce lub nie może zastosować terapii trójlekowej (np. z powodu braku refundacji);
- ADT + **RT**;
- ADT – monoterapia zaleca w szczególnych przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej.

Należy podkreślić, że enzalutamid został wymieniony we wszystkich najnowszych wytycznych jako terapia z najwyższym poziomem zaleceń.

Schematy zawierające docetaksel (ADT+ DOC ± NHT)

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi z 2023 roku **preferowanym schematem zawierającym docetaksel jest terapia trójlekowa ADT + DOC + NHT**. Jest to zmiana względem wytycznych z poprzednich lat, gdzie docetaksel był rekomendowany w skojarzeniu z samym ADT. Obecne dowody kliniczne wskazują, że terapia trójlekowa (ADT + DOC + NHT) wiązała się m.in. z istotnym statystycznie dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu z terapią dwulekową (ADT + DOC). Dodatkowo, obserwowano przewagę terapii trójlekowej w zakresie czasu do wystąpienia oporności na kastrację, progresji bólu, wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego oraz zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Przykładowo, wytyczne ASCO dopuszczają stosowanie docetakselu w terapii dwulekowej (ADT + DOC) w szczególnych przypadkach, u chorych z HVD, którzy nie chcą lub nie mogą zastosować terapii trójlekowej np. z powodu braku refundacji. Wytyczne podkreślają, że chorych należy uświadomić, że w przypadku terapii trójlekowej raportowano dłuższe przeżycie.

ADT w monoterapii

Najnowsze wytyczne **nie zalecają również stosowania ADT w monoterapii**. Dopuszcza się zastosowanie ADT w monoterapii wyłącznie, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej.

³ W przypadku leczenia octanem abirateronu należy podawać jednocześnie prednizon lub prednizolon

Schematy w szczególnych populacjach chorych.

Część wytycznych zaleca zastosowanie określonych schematów w szczególnych populacjach chorych. Wszystkie wytyczne zalecają **terapię dwulekową** ADT + ENZ, ADT + ABI oraz ADT + APA u chorych z mHSPC, za wyjątkiem wytycznych *ASCO 2023*, w których preferowaną populacją do leczenia **ADT + ABI** są chorzy nowo zdiagnozowani, niekwalifikujący się do ChT z chorobą **wysokiego ryzyka**. Z kolei terapie **ADT + ENZ** oraz **ADT + APA** są **zalecane zarówno u chorych nowo zdiagnozowanych, jak i u chorych wcześniej leczonych (PR, RT lub ADT), którzy nie przyjmowali uprzednio chemioterapii.**

Terapie trójlekowe z zastosowaniem ADT + DOC + ABI oraz ADT + DOC + DAR są zalecane przez wytyczne u chorych mHSPC, przy czym wytyczne *NCCN 2023* ograniczają ich podanie do chorych z **dużą objętością choroby (HVD)**. Takie zalecenie pojawia się również w wytycznych *PTOK 2023* oraz *ASCO 2023*. Należy przy tym zauważyć, że w wytycznych *ASCO 2023* zalecenie to dotyczy schematu ADT + DOC + ABI (ograniczenie do populacji HVD nie pojawia się w przypadku schematu ADT + DOC + DAR). Z kolei wytyczne *ESMO 2023* podkreślają, że schemat ADT + DOC + ABI należy stosować szczególnie u chorych z kilkoma przerzutami do kości (>3 przerzutów) lub przerzutami do narządów trzewnych – definicja w przybliżeniu odpowiadająca populacji *high-volume*.

Radioterapia w skojarzeniu z ADT może być zastosowana wyłącznie u chorych z chorobą o małej objętości (**LVD**). Natomiast w przypadku chorych w stadium M1 z chorobą o dużej objętości nie należy stosować radioterapii w skojarzeniu z ADT poza badaniami klinicznymi.

Poniżej zaprezentowano rekomendowane opcje terapeutyczne z podziałem na populacje, w których powinny być stosowane oraz szczegółowy opis wytycznych klinicznych.

Tabela 5.
Wytyczne kliniczne dotyczące zastosowani terapii w określonych populacjach chorych

Terapia**	ASCO 2023	AUA SUO 2023	EAU 2023	ESMO 2023	NCCN 2023	PTOK 2023
ENZ	<i>de novo</i> mHSPC lub wcześniej leczony mHSPC, bez wcześniejszej ChT [mocne, wysoki]	mHSPC [silna, A]	mHSPC [silna]	mHSPC [I, A]	mHSPC [kategoria 1]	mHSPC: • LVD • HVD gdy brak kwalifikacji do ChT [I, A]
ABI	<i>de novo</i> mHSPC, brak kwalifikacji do ChT, choroba wysokiego ryzyka* [mocne, wysoki]	mHSPC [silna, A]	mHSPC [silna]	mHSPC [I, A]	mHSPC [kategoria 1]	mHSPC: • LVD • HVD gdy brak kwalifikacji do ChT [I, A]
APA	<i>de novo</i> mHSPC lub wcześniej leczony mHSPC, bez wcześniejszej ChT [mocne, wysoki]	mHSPC [silna, A]	mHSPC [silna]	mHSPC [I, A]	mHSPC [kategoria 1]	mHSPC: • LVD • HVD gdy brak kwalifikacji do ChT [I, A]
DOC + DAR	<i>de novo</i> mHSPC [mocne, wysoki]	<i>de novo</i> mHSPC [silna, B]	mHSPC [silna]	<i>de novo</i> mHSPC lub chorzy którzy doświadczyli progresji do mHSPC [I, B]	mHSPC, HVD [kategoria 1]	mHSPC, HVD [I, A]
DOC + ABI	<i>de novo</i> mHSPC, HVD [mocne, wysoki]	<i>de novo</i> mHSPC [silna, A]	mHSPC [silna]	<i>de novo</i> mHSPC, szczególnie u chorych z >3 przerzutami do kości/przerzutami trzewnymi [I, B]	mHSPC, HVD [kategoria 1]	mHSPC, HVD [I, A]

DOC	<i>de novo</i> mHSPC, HVD, chorzy którzy nie chcą lub nie mogą otrzymać terapii 3-lekowej [mocne, wysoki]	mHSPC [silna, A]	x	mHSPC [brak siły zalecenia]	x	mHSPC, HVD
RT	x	mHSPC, LVD [warunkowa, C]	mHSPC, LVD [silna]	x	mHSPC, LVD [kategoria 2A]	mHSPC, LVD

de novo – chorzy nowo zdiagnozowani, HVD – duża objętość choroby, LVD – mała objętość choroby

*rekomendowana populacja do zastosowania ADT + ABI to chorzy wysokiego ryzyka, przy czym wytyczne opisują że można zastosować leczenie u chorych niskiego ryzyka [mocne, umiarkowany]

****wszystkie terapie są stosowane w skojarzeniu z ADT**

Tabela 6.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na mHSPC

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
ASCO 2023	<pre> graph TD A[Patients with metastatic noncastrate prostate cancer disease] --> B[De novo] A --> C[De novo or after RP, RT, or ADT and no prior chemotherapy] B --> D[Chemotherapy candidate] B --> E[Not chemotherapy candidate] D --> F[ADT + darolutamide + docetaxel] D --> G[HVD per CHAARTED] D --> H[Extenuating circumstances, ie, lack of access to androgen receptor targeted agents, insurance issues, etc] G --> I[ADT + abiraterone + prednisone/prednisolone + docetaxel] H --> J[ADT + docetaxel] E --> K[High risk per LATITUDE] K --> L[ADT + abiraterone + prednisone/prednisolone] C --> M[ADT + enzalutamide] C --> N[ADT + apalutamide] </pre> <ul style="list-style-type: none"> • Standardowa terapia leczenia mHSPC obejmuje 5 terapii w skojarzeniu z ADT: docetaksel, enzalutamid, apalutamid, octan abirateronu i darolutamid. Za wyjątkiem terapii trójlekowych składających się z ADT + DOC + ABI oraz ADT + DOC + DAR, nie zaleca się zastosowania któregośkolwiek z ww. leków w jakiegokolwiek innej kombinacji czy konkretnej sekwencji [mocne, brak dowodów].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • ADT + docetaksel można zastosować u chorych z HVD (dużą objętością choroby) wg kryteriów <i>CHAARTED</i>, którzy kwalifikują się do ChT, ale nie chcą lub nie mogą (np. z powodu braku refundacji) zastosować terapii trójlekowej [mocne, wysoki]. • ADT + docetaksel + octan abirateronu + prednizon należy zastosować u chorych nowo zdiagnozowanych z HVD wg kryteriów <i>CHAARTED</i>. Dla schematu ADT + DOC + ABI obserwowano istotnie statystycznie wyższe korzyści w porównaniu z ADT + DOC w zakresie OS i rPFS u chorych HVD [mocne, wysoki]. • ADT + docetaksel + darolutamid należy zastosować u chorych nowo zdiagnozowanych. Dla schematu ADT + DOC + DAR obserwowano istotnie statystycznie wyższe korzyści w porównaniu z ADT + DOC w zakresie OS oraz czasu do wystąpienia oporności na kastrację, progresji bólu, wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego oraz zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej [mocne, wysoki]. • W schemacie ADT + DOC + DAR zaleca się następujące dawki leków: DAR w łącznej dawce dziennej 1 200 mg podawanej 2 razy dziennie po 600 mg (2 tabletki po 300 mg z posiłkiem); DOC w dawce 75 mg/m² podawany w czasie 6 tyg. od pierwszej dawki DAR. Docetaksel należy podawać dożylnie raz na 3 tygodnie przez max. 6 cykli [mocne, wysoki]. • U chorych z LVD (małą objętością choroby) wg kryteriów <i>CHAARTED</i>, którzy kwalifikują się do leczenia ChT, nie należy stosować ADT + docetakselu ze względu na ograniczone dowody [mocne, wysoki]. • Zalecany schemat DOC u chorych mHSPC obejmuje dawkę 75 mg/m² podawaną w 6. Cyklach (raz na 3 tygodnie) z lub bez prednizolonu [mocne, wysoki]. • ADT + octan abirateronu należy zastosować u chorych wysokiego ryzyka z nowo zdiagnozowanym mHSPC [mocne, wysoki]. • ADT + octan abirateronu można zastosować u chorych niskiego ryzyka z nowo zdiagnozowanym mHSPC [mocne, umiarkowany]. • Zalecana dawka octanu abirateronu u chorych mHSPC wynosi 1 000 mg na dzień w skojarzeniu z prednizolonem lub prednizonem w dawce 5 mg/dzień. Leczenie stosuje się do momentu udokumentowanej progresji choroby [mocne, wysoki]. • ADT + enzalutamid należy zastosować u chorych mHSPC: nowo zdiagnozowanych oraz chorych wcześniej leczonych (RP lub RT w chorobie ograniczonej do gruczołu krokowego). Schemat ADT + enzalutamid wykazał krótkoterminowe korzyści w zakresie przeżycia (wolnego od progresji PSA, wolnego od progresji klinicznej i OS) w porównaniu z ADT u chorych mHSPC (badanie <i>ENZAMET</i>). Enzalutamid wykazuje również długoterminowe korzyści w zakresie przeżycia u chorych LVD lub HVD, a także u chorych LVD lub HVD wcześniej nieleczonych DOC. W badaniu <i>ARCHES</i> enzalutamid istotnie statystycznie wydłużył czas do pierwszego zastosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej oraz OS w następujących populacjach: całkowitej, HVD, wcześniej nieleczonej DOC i wcześniej stosującej ADT lub orchiectomię [mocne, wysoki]. • Zalecana dawka enzalutamidu u chorych mHSPC wynosi 160 mg/dzień, w połączeniu z ADT [mocne, wysoki]. • ADT + apalutamid należy zastosować u chorych mHSPC: nowo zdiagnozowanych oraz chorych wcześniej leczonych (RP lub RT w chorobie ograniczonej do gruczołu krokowego) ADT [mocne, wysoki].

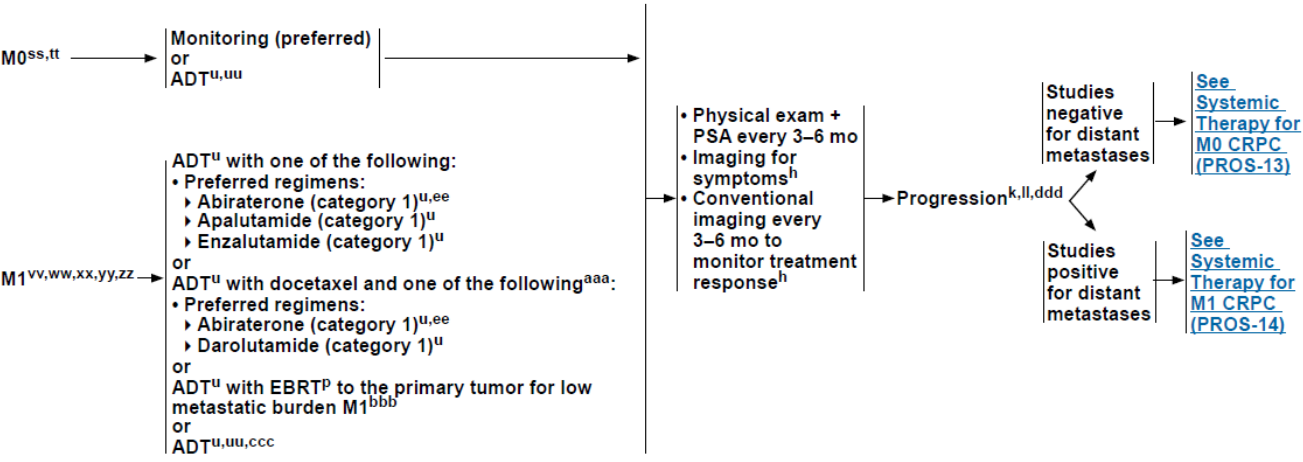
Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecana dawka apalutamidu u chorych mHSPC wynosi 240 mg /dzień, w połączeniu z ADT [mocne, wysoki].
AUA SUO 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Należy zastosować ADT z zastosowaniem agonisty lub antagonisty LHRH lub kastracji chirurgicznej [silna, B]. • ADT należy zastosować w skojarzeniu z NHT (octanem abirateronu + prednizolonem, apalutamidem lub enzalutamidem) lub chemioterapią (docetakselem) [silna, A]. • U wybranych chorych nowo zdiagnozowanych z mHSPC należy zastosować: ADT + DOC + ABI + prednizon [silna, A] lub ADT + DOC + DAR [silna, B]. • U wybranych chorych mHSPC z LVD można zastosować pierwotną RT w skojarzeniu z ADT [warunkowa, C]. • Antyandrogeny I generacji (bikalutamid, flutamid i nilutamid) stosuje się w skojarzeniu z agonistami LHRH wyłącznie w celu łagodzenia efektu <i>flare</i> [silna, A]. • Nie należy stosować terapii NHT bez skojarzenia z ADT [opinia eksperta].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
EAU 2023	<p>Figure 6.2: Treatment of metastasized (M1*) – disease, M+HSPC</p> <p>I linia leczenia mHSPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych objawowych należy natychmiastowo zastosować leczenie ADT w celu złagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka wystąpienia potencjalnych, ciężkich następstw choroby zaawansowanej (ucisk rdzenia kręgowego, patologiczne złamania, niedrożność moczowodu) [silna]. • U chorych z zagrożeniem powikłań klinicznych takich jak ucisk rdzenia kręgowego lub niedrożność moczowodu na początku należy zastosować antagonistę LHRH lub orchiektomię [silna]. • Należy zaoferować wczesne leczenie systemowe u chorych M1 bezobjawowych [silna]. • W przypadku zastosowania agonisty LHRH należy podać antyandrogen I generacji w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia efektu <i>flare</i> [słaba]. • Nie należy stosować antagonisty AR w monoterapii u chorych M1 [silna]. • Należy rozważyć leczenie skojarzone ADT z terapią systemową u wszystkich chorych M1 [silna].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Nie należy stosować ADT w monoterapii u chorych zdiagnozowanych w postaci M1 jeśli chory nie ma przeciwwskazań do terapii skojarzonej, oczekiwana długość życia wynosi ≥ 1 roku oraz chory akceptuje ryzyko związane ze zdarzeniami niepożądanymi [silna]. • U chorych M1, kwalifikujących się do poniższego leczenia, należy zastosować: <ul style="list-style-type: none"> • ADT + octan abirateronu + prednizon [silna]; • ADT + apalutamid [silna]; • ADT + enzalutamid [silna]. • U chorych M1, kwalifikujących się do docetakselu, należy zastosować wyłączenie docetaksel w następujących schematach: <ul style="list-style-type: none"> • ADT + DOC + octan abirateronu [silna]; • ADT + DOC + darolutamid [silna]. • U chorych, którzy zostali zdiagnozowani w postaci M1 z małą objętością choroby (ang. <i>Low volume</i>) wg kryteriów <i>CHAARTED</i> należy zastosować ADT + RT [silna]. • Nie należy stosować ADT w skojarzeniu z terapią miejscową (RT/zabieg chirurgiczny) u chorych z dużą objętością choroby (ang. <i>High volume</i>) wg kryteriów <i>CHAARTED</i> poza badaniem klinicznym (za wyjątkiem kontroli objawów) [silna]. • Można zaoferować choremu terapię celowane na przerzuty (MDT – ang. <i>Metastasis directed therapy</i>) – wyłącznie w ramach badania klinicznego lub dobrze zaprojektowanego prospektywnego badania kohortowego [silna].
ESMO 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Preferowanym leczeniem I linii u chorych nowo zdiagnozowanych mHSPC, którzy kwalifikują się do ChT (ang. <i>Fit</i>) jest ADT + docetaksel + octan abirateronu + prednizon. Jest to opcja preferowana szczególnie u chorych z kilkoma przerzutami do kości (>3) lub przerzutami trzewnymi [I, B, ESMO-MCBS⁴ v1.1 score: 4]. • Preferowanym leczeniem I linii u chorych mHSPC, w tym chorych nowo zdiagnozowanych i chorych, u których wystąpiła progresja choroby do postaci przerzutowej, jest również ADT + docetaksel + darolutamid [I, B, ESMO-MCBS v1.1 score: 4].

⁴ ESMO-MCBS jest wystandaryzowanym, uniwersalnym oraz zwalidowanym narzędziem wykorzystywanym do stratyfikacji wielkości korzyści klinicznych wynikających z zastosowania terapii nowotworowych. Przy opracowaniu rekomendacji, obliczenia wykonywane są przez grupę roboczą *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS), następnie wyniki przekazane są do weryfikacji i akceptacji przez Komitet wytycznych ESMO. Wynik ESMO-MCBS powinien być przedstawiany w tekście, tabelach podsumowujących rekomendacje oraz algorytmach za każdym razem wraz poziomami rekomendacji oraz stopniami jakości dowodów [ESMO 2023a].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Opcję leczenia w terapii I linii mHSPC stanowi także ADT + enzalutamid [I A, ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. • Pozostałe opcje leczenia w terapii I linii mHSPC obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • ADT + octan abirateronu + prednizon [I, A, ESMO-MCBS v1.1 score: 4]; • ADT + apalutamid [I A, ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. • Strategia NHT-ADT vs terapia trzylekowa nie zostały bezpośrednio porównane. • U chorych mHSPC można zastosować ADT w monoterapii wyłącznie u chorych, którzy nie tolerują intensyfikacji leczenia [III C].; <p>W wytycznych przedstawiono również oddzielną tabelę podsumowującą wyniki wszystkich zaleceń, w której uwzględniono: interwencję, opis populacji chorych, opis badania, opis grupy kontrolnej, wynik punktu końcowego wraz z 95% przedziałem ufności, jakość życia/toksyczność leczenia, wynik MCBS. <u>Poza terapiami, które zostały opisane powyżej</u>, w tabeli znalazł się schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC + ADT [ESMO-MCBS v1.1 score: 4 – wyniki z badania <i>CHAARTED</i>, ESMO-MCBS v1.1 score: korzyść niemożliwa do oceny – wyniki z badania <i>GETUG-15</i>]. <p>Tabelę z podsumowaniem wytycznych zaprezentowano w Załączniku 8.1.</p>

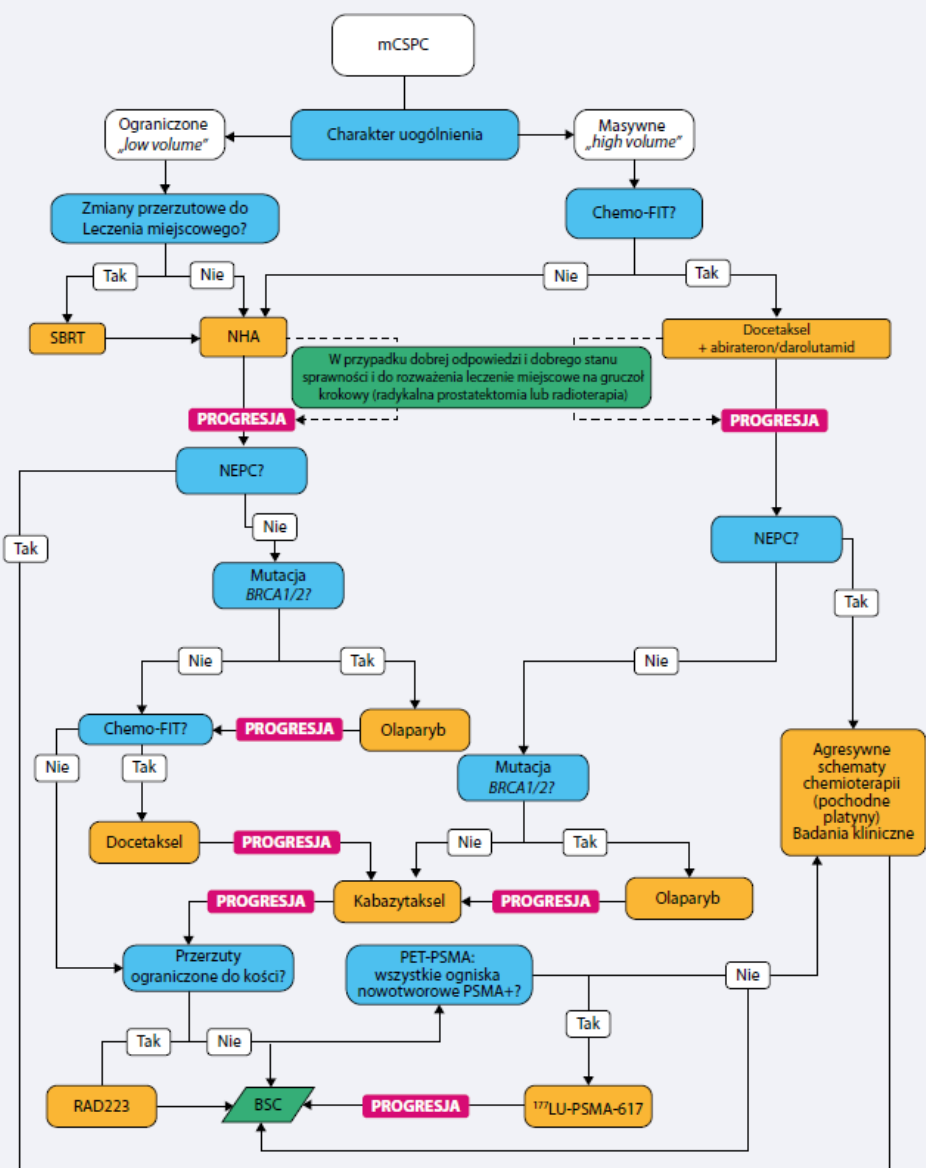
Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
<p>NCCN 2023</p>	<p>SYSTEMIC THERAPY FOR CASTRATION-SENSITIVE PROSTATE CANCER^{††}</p>  <p>Rak gruczołu krokowego u chorych M1, niepoddanych wcześniej kastracji (mCNPC⁵ ang. <i>Metastatic castration-naive prostate cancer</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Preferowane schematy obejmują:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ADT + octan abirateronu (kategoria 1); • ADT + apalutamid (kategoria 1); • ADT + enzalutamid (kategoria 1); • ADT + DOC + octan abirateronu (kategoria 1) – terapia zalecana u chorych HVD, kwalifikujących się do ChT. • ADT + DOC + darolutamid (kategoria 1) – terapia zalecana u chorych HVD, kwalifikujących się do ChT.

⁵ termin *castration-naive* odnosi się do chorych, którzy nie stosują terapii ADT podczas progresji choroby. Z kolei w wytycznych NCCN termin ten został użyty również w odniesieniu do chorych, którzy stosowali neoadiuwantową, równoległą lub adiuwantową terapię ADT w ramach radioterapii, pod warunkiem, że odzyskali czynność jąder

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • ADT w skojarzeniu z radioterapią guza pierwotnego, u mężczyzn z chorobą o małej objętości (ang. <i>low volume</i>)⁶ – radioterapia gruczołu krokowego jest opcją u chorych z przerzutami o małej objętości. • ADT – jest zdecydowanie zalecana w terapii skojarzonej. Odradza się zastosowanie ADT w monoterapii, chyba że istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej. <p><u>Zasady stosowania ADT w mCNPC</u></p> <p>U większości chorych preferowana jest terapia ADT z intensyfikacją leczenia. Monoterapia ADT jest odpowiednia u niektórych chorych.</p> <p>Dostępne terapie ADT obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT w monoterapii (orchidektomia, agonista LHRH, agonista LHRH + antyandrogen I generacji lub antagonist LHRH): <ul style="list-style-type: none"> • agonista LHRH (goserelina, leuprolid lub tryptorelina); • antyandrogeny I generacji: nilutamid, flutamid lub bicalutamid; • Terapię antyandrogenową I. generacji należy podawać przez ≥7 dni, aby zapobiec efektowi <i>flare</i> (czasowemu wzrostowi poziomu testosteronu), jeśli przerzuty są obecne w kości obciążonej; • orchiektomia + octan abirateronu/enzalutamid/apalutamid; • orchiektomia + docetaksel + octan abirateronu/darolutamid; • agonista LHRH (terapię jak wyżej) + octan abirateronu/enzalutamid/apalutamid; • agonista LHRH (terapię jak wyżej) + docetaksel + octan abirateronu/darolutamid; • antagonista LHRH (degareliks) + octan abirateronu/enzalutamid/apalutamid • antagonista LHRH (degareliks) + docetaksel + octan abirateronu/darolutamid; • octan abirateronu należy podawać jednocześnie ze sterydem; • Terapie ADT stosowane z radioterapią guza pierwotnego, u mężczyzn z chorobą o małej objętości obejmują: agonistę LHRH, antagonistę LHRH oraz orchiektomię. <p>Powyższe rekomendację mają poziom 2A, chyba że wskazano inaczej.</p>

⁶ chorzy z chorobą o małej objętości (ang. *low volume*) odnoszą mniej korzyści z wczesnego leczenia docetakselem w skojarzeniu z ADT w stosunku do chorych *high volume*

PTOK 2023



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu chorych na mCSPC nie powinno się stosować samodzielnej ADT (I, A). • Docetaksel skojarzony z ADT ma porównywalną skuteczność jak ADT skojarzona z nowoczesnymi lekami hormonalnymi (abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid) w leczeniu chorych na mCSPC (I, A). • U wszystkich chorych na mCSPC w stadium masywnego rozsiewu należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej opartej na połączeniu ADT z NHA lub docetakselem (I, A). • Terapia 3-lekowa (ADT + docetaksel + abirateron lub darolutamid) charakteryzuje się największą aktywnością w leczeniu chorych na mCSPC (I, A). • Terapia 3-lekowa (ADT+ docetaksel + abirateron/darolutamid) stanowi opcję z wyboru dla chorych na masywnie uogólnionego mCSPC (III, B).

Należy zauważyć, że nie wszystkie wytyczne, gdy zalecają stosowanie ABI, określają że należy go stosować ze steroidem. Jednocześnie zgodnie z *Charakterystyką Produktu leczniczego* dla octanu abirateronu, lek ten stosuje się w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu.

ASCO 2023

Poziom dowodów:

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

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

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

Niewystarczający – dowody są niewystarczające, aby określić prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą lepiej określić temat. Zastosowanie zgodnej opinii ekspertów jest uzasadnione w celu uzyskania informacji o wynikach związanych z tematem

Siła zalecenia:

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

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

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

AUA SUO 2023

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 2023

Siła rekomendacji:

zastosowano zmodyfikowaną metodykę GRADE⁷; 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 2023

Poziom rekomendacji:

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

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

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

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

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

Siła dowodów:

⁷ ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

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

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

III – dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych

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

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

ESMO-MCBS: Wynik 5 punktów w skali ESMO-MCBS to najwyższa ocena, jaką może uzyskać lek stosowany w przypadku chorób nieuleczalnych. Wynik 4 i 5 świadczy o istotnej korzyści. Im niższy wynik tym niższa korzyść.

NCCN 2023

Siła rekomendacji:

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

2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośna 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

PTOK 2023

Stopień 1A – Silna rekomendacja (stosowana u większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o wysokiej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o wysokiej jakości pochodzący z badania typu RCT bez istotnych ograniczeń lub silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych

Stopień 1B – Silna rekomendacja (może być zastosowana u większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o średniej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o średniej jakości pochodzący z badania typu RCT z istotnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) bądź wyjątkowo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych.

Stopień 1C – Silna rekomendacja (ale może ulec zmianie, gdy będzie dostępny dowód o wysokiej jakości), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków.

Stopień 2A – Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna w zależności od okoliczności lub wartości uznawanych przez chorego bądź społeczeństwo), dowód o wysokiej jakości. Korzyści równoważą ryzyko i obciążenia. Badania typu RCT bez poważnych ograniczeń lub silny dowód pochodzący z badań obserwacyjnych.

Stopień 2B – Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna w zależności od okoliczności lub wartości uznawanych przez chorego lub społeczeństwo), dowód o średniej jakości. Korzyści równoważą ryzyko i obciążenia. Dowód pochodzący z badań typu RCT z poważnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) lub bardzo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych

Stopień 2C – Bardzo słaba rekomendacja (zastosowanie innych metod alternatywnych może być równie uzasadnione), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości. Niepewność w oszacowaniu korzyści, ryzyka i obciążeń lub korzyści, ryzyko i obciążenia mogą się ściśle równoważyć. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej średniej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków.

3.7.2. Finansowanie terapii w Polsce

Analiza statusu refundacyjnego dostępnych terapii wskazuje, że obecnie w Polsce refundowane są następujące terapie, które można zastosować w **hormonowrażliwym raku prostaty z przerzutami**:

- terapia deprivacji androgenów (ADT):
 - agoniści LHRH (goserelina, leuprorelina i tryptorelina),
 - antagoniści LHRH (degarelik),
- antyandrogeny I generacji (bikalutamid, flutamid i octan cyproteronu),
- docetaksel⁸,
- antyandrogeny nowej generacji (NHT):
 - octan abirateronu,
 - apalutamid.
- radioterapia⁹.

W tabelach poniżej przedstawiono analizę sposobu finansowania leków zalecanych do stosowania (zgodnie z wytycznymi klinicznymi) w leczeniu raka gruczołu krokowego wraz z informacją czy dane leczenie jest finansowane w postaci mHSPC.

Tabela 7.

Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach katalogu A

Lek	Produkty lecznicze	Refundowane wskazanie	ODP ¹⁰	mHSPC
Agoniści LHRH				
Goserelina	Reseligo®, Xanderla®, Xanderla LA®, Zoladex®, Zoladex LA®	Nowotwory złośliwe – rak prostaty	ryczałt	TAK
Leuprorelina	Eligard®, Leuprostin®, Librexa®	Nowotwory złośliwe – rak prostaty	ryczałt	TAK
Tryptorelina	Diphereline SR®	Nowotwory złośliwe – rak prostaty	ryczałt	TAK
Antagonista LHRH				
Degarelik	Firmagon®	Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego	ryczałt	TAK

⁸ Uwzględniono wyłącznie chemioterapię, która jest wskazywana w wytycznych klinicznych w leczeniu mHSPC. W związku z powyższym nie uwzględniono innych niż DOC chemioterapii, które mogą być stosowane w innych postaciach raka prostaty (np. CRPC).

⁹ Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ

¹⁰ ODP=Poziom odpłatności

Lek	Produkty lecznicze	Refundowane wskazanie	ODP ¹⁰	mHSPC
Antyandrogeny				
Flutamid	Apo-Flutam®, Flutamid Egis®	Nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu	TAK
Octan cyproteronu	Androcur®	Wszystkie zarejestrowane wskazania, w tym leczenie antyandrogenowe w przypadkach nieoperacyjnego PC	30%	TAK

Tabela 8.

Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach katalogu C

Lek	Produkty lecznicze	Refundowane wskazanie	ODP ¹¹	mHSPC
Bikalutamid	Bicalutamide Accord®, Binabic®	Załącznik C.2. ICD-10: C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego	bezpłatny	TAK
Octan abirateronu	Abiral®, Abiraterone Accord®, Abiraterone G.L. Pharma®, Abiraterone Glenmark®, Abiraterone Krka®, Abiraterone Orion®, Abiraterone Pharmascience®, Abiraterone Richter®, Abiraterone Sandoz®, Abiraterone STADA®, Abiraterone Vipfarm®, Grumabix®, Abiraterone Zentiva®, Zytiga®	Załącznik c.87.a¹², kod ICD-10: C61 Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> leczenia dorosłych pacjentów na nowo rozpoznanego mHSPC wysokiego ryzyka¹³, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej. Leczenie należy rozpocząć najpóźniej po trzech miesiącach od wdrożenia ADT albo leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na mCRPC, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie ChT nie jest jeszcze wskazane klinicznie albo leczenia dorosłych pacjentów na mCRPC, po niepowodzeniu ChT opartej o docetaksel. Załącznik c.87.b, kod ICD-10: C61 Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego w przypadku:	bezpłatny	TAK

¹¹ ODP=Poziom odpłatności

¹² Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

¹³ wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona ≥8, obecność ≥ 3 przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych).

Lek	Produkty lecznicze	Refundowane wskazanie	ODP ¹¹	mHSPC
		<ul style="list-style-type: none"> leczenia dorosłych pacjentów na mHSPC, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w skojarzeniu z deprewacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. ChT opartą o docetaksel albo leczenia dorosłych pacjentów na CRPC bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.). 		
Docetaksel	Docetaxel – Ebewe®, Docetaxel Accord®	Załącznik c.19 , kod ICD-10: C61 Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego	bezpłatny	TAK

Tabela 9.

Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach Programu Lekowego B.56 *Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 : C.61)*

Lek	Produkty lecznicze	Refundowane wskazanie	ODP ¹⁴	mHSPC
Agoniści LHRH				
Apalutamid	Erleada®	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) o małym obciążeniu przerzutami (z ang. <i>Low volume disease</i>) W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) 	bezpłatny	TAK
Darolutamid	Nubeqa®	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) 	bezpłatny	NIE
Enzalutamid	Xtandi	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) 	bezpłatny	NIE
Kabazytaksel	Cabazitaxel Ever Pharma®, Eleber®	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) 	bezpłatny	NIE

¹⁴ ODP=Poziom odpłatności

Lek	Produkty lecznicze	Refundowane wskazanie	ODP ¹⁴	mHSPC
Olaparyb	Lynparza®	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) 	bezpłatny	NIE
Dichlorek radu Ra-223	Xofigo®	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) 	bezpłatny	NIE

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Rak prostaty jest aktualnie jednym z najważniejszych problemów zdrowia publicznego na całym świecie. W 2018 roku odnotowano 1,3 miliona nowych przypadków choroby oraz 359 000 zgonów z tego powodu. Jest to najpowszechniej występujący nowotwór u mężczyzn w ponad połowie krajów świata (105 z 185) i w 43 krajach jest główną przyczyną zgonów w tej grupie [Carlsson 2020]. W Polsce rak gruczołu krokowego pozostaje najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn oraz jest drugą, po raku płuca, najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych [KRN 2023].

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

Występowanie przerzutów podczas wstępnego rozpoznania raka prostaty jest klasyfikowane jako nowo zdiagnozowany mHSPC [Hall 2019]. U chorych mogą również wystąpić przerzuty po nawrocie po leczeniu miejscowym [Ng 2020].

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

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

Podejście do terapii mHSPC w ostatnich latach znacznie się zmieniło. Obecnie, zarówno chorzy jak i klinicyści, stają przed kluczową decyzją dotyczącą wyboru optymalnej ścieżki terapeutycznej. Wybór optymalnego leczenia dla chorych z mHSPC jest bowiem uzależniony od wielu czynników.

Chorych na mHSPC można klasyfikować w zależności od liczby oraz rozległości przerzutów na chorych z HVD lub LVD. Jest to jeden z głównych czynników determinujących wybór terapii. W związku z tym, w ramach niniejszego raportu **populację docelową** do leczenia enzalutamidem zdefiniowano jako:

- chorych **high-volume** mHSPC – z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu;
- chorych **low-volume** mHSPC.

Tak jak wskazano powyżej **populacja wnioskowana** obejmuje chorych z mHSPC z dużą objętością choroby (HVD) z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu oraz z małą objętością choroby (LVD). Dla populacji HVD, u której nie można zastosować DOC i ABL, np. ze względu na stan zdrowia czy tolerancję leczenia, jedyną terapią finansowaną w warunkach polskich jest ADT w monoterapii. Jak wskazują aktualne wytyczne kliniczne nie jest to leczenie optymalne. Dopuszcza się zastosowanie ADT w monoterapii wyłącznie, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej. Biorąc pod uwagę powyższe informacje populacja HVD zdefiniowana w ramach niniejszego raportu to populacja o szczególnie niezaspokojonej potrzebie dostępu do skutecznych terapii. Refundacja enzalutamidu mogłaby zapewnić tym chorym dostęp do wysoce skutecznej terapii wydłużającej życie. Z kolei w populacji LVD możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne obejmują apalutamid, octan abirateronu oraz radioterapię. Stosowanie powyższych terapii jest również związane z licznymi ograniczeniami, które opisano w dalszej części rozdziału. Należy również podkreślić, że w populacji LVD nie zaleca się stosowaniu docetakselu, jest to terapia rekomendowana w populacji z dużą objętością choroby.

Należy zauważyć, że octan abirateronu jest zarejestrowany u nowo zdiagnozowanych chorych z mHSPC z grupy wysokiego ryzyka i jest stosowany w skojarzeniu ze steroidami, które mogą być związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wykazano, że przy długotrwałym stosowaniu, GKS mogą powodować szereg zdarzeń niepożądanych, do których należą m.in. zmiany w metabolizmie tkanki kostnej, zaburzenia immunologiczne, zwiększenie ryzyka hiperglikemii i cukrzycy, niekorzystny wpływ na nastrój i funkcje poznawcze oraz osłabienie mięśni. Stosowanie GKS może również nasilać hiperglikemię, dlatego należy często badać stężenie glukozy we krwi u chorych z cukrzycą. Podczas stosowania octanu abirateronu należy regularnie monitorować stan chorego. Octan abirateronu może bowiem powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów, co jest następstwem zwiększenia stężeń

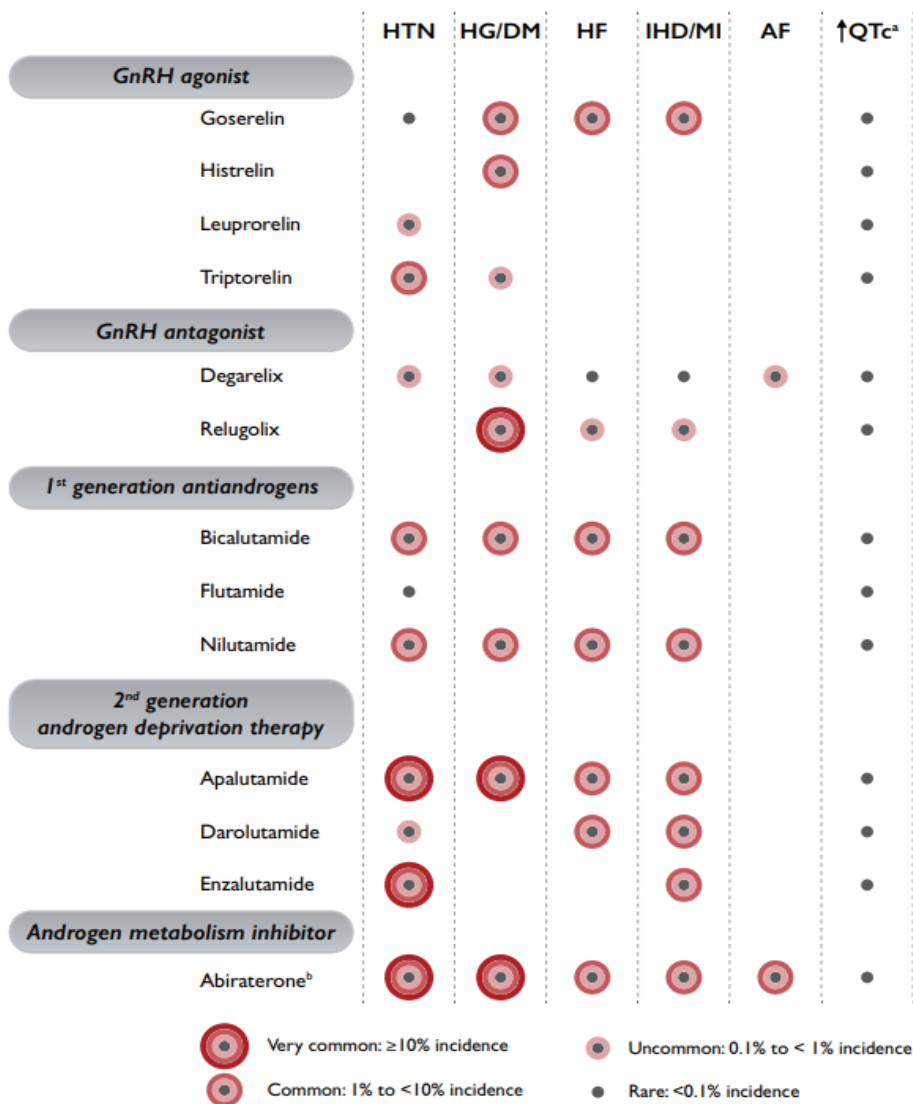
mineralokortykosteroidów wynikającego z hamowania CYP17. W związku z powyższym octan abirateronu może nie być odpowiedni dla wszystkich chorych, w tym dla chorych z cukrzycą, słabą kontrolą glikemii, niewydolnością serca lub z zastojem płynów w organizmie. Należy zauważyć, że leczenie enzalutamidem nie wymaga jednoczesnego stosowania GKS, co oznacza, że chorzy poddani tej terapii nie są narażeni na działania niepożądane związane z terapią GKS.

W przypadku radioterapii kluczowym wyzwaniem jest dobranie odpowiednich maksymalnych dawek promieniowania docierających do komórek nowotworowych przy jednoczesnej minimalizacji uszkodzeń zdrowej tkanki. Wraz ze wzrostem całkowitej dawki promieniowania wzrasta prawdopodobieństwo rozwoju toksyczności. Relacje dawka-odpowieź promieniowania dla normalnych tkanek mają próg przy niskich dawkach - które nie wywołują reakcji - i nasycają się przy wysokich dawkach. Niewielkie zmiany w dawce powodują stosunkowo duże różnice w toksyczności. Późne powikłania mają charakter postępujący i zazwyczaj nieodwracalny.

Co więcej, w wytycznych kardiologicznych wydanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne podkreślono, że **enzalutamid cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa w kontekście toksyczności sercowo-naczyniowej, szczególnie w porównaniu z ABI i APA.** W wytycznych ESC wskazano, że niewydolność serca występuje częściej (częstość od 1 do <10%) w przypadku ABI i APA niż w przypadku ENZ (częstość niewydolności serca nieznana/nieosiągalna do oceny). Dodatkowo w przypadku enzalutamidu ryzyko wydłużenia QTcF < 10 ms jest niskie. Aspekt ten jest kluczowy, ponieważ zdarzenia sercowo-naczyniowe są częstą przyczyną zgonów chorych na raka prostaty [ESC 2022].

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rysunek 3.
Profil toksyczności sercowo-naczyniowej związana z terapią deprivacji androgenów



AF, ang. *atrial fibrillation* – migotanie przedsionków, ↑QTc, ang. *corrected QT interval prolongation* – skorygowane wydłużenie odstępu QT, HG, ang. *hyperglycaemia* – hiperglikemia, DM, ang. *diabetes mellitus* – cukrzyca HF, ang. *heart failure* – niewydolność serca, IHD, ang. *ischaemic heart disease* – choroba niedokrwienna serca, MI, ang. *myocardial infarction* – zawał mięśnia sercowego, GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone* – hormon uwalniający gonadotropiny

Działania niepożądane zgłaszane w wielu badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu uporządkowano według kategorii w MedDRA i częstości występowania. Jeżeli częstość występowania jest nieznaną lub nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych, pozostawiono puste miejsce

^a terapia deprivacją androgenów może wydłużać odstęp QTc. U chorych z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT w wywiadzie oraz u chorych otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT, przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni ocenić stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwość wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*

^b zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QTc w połączeniu z terapią deprivacji androgenów. Rycina opracowana na podstawie informacji o zaleceniach EMA i FDA

Źródło: ESC 2022

Na konferencji *Kontrowersje w Urologii i Uroonkologii Wydawnictwa Termedia* zaprezentowała wykład dotyczący leczenia chorych na hormonowrażliwego raka stercza z przerzutami (mHSPC). Specjalistka zwróciła uwagę, że choć ostatnie lata przyniosły przełom w leczeniu zaawansowanego raka stercza, szczególnie u chorych na mHSPC, to skuteczność terapii wciąż można poprawić. Jak podkreśliła, w Polsce skuteczność leczenia można poprawić poprzez udostępnienie chorym leków, które obecnie w wielu krajach stanowią standard, a ich skuteczność została poparta wysokiej jakości dowodami naukowymi. Lek. Anna Czech wskazała na konieczność jak najszybszego wprowadzenia możliwości wyboru różnych form leczenia skojarzonego w Polsce [Czech 2021].

W ostatnich latach można zaobserwować wzrost poziomu innowacyjności wśród terapii raka prostaty, co z kolei utrudnia zdolność organów HTA do podejmowania dynamicznych, terminowych decyzji, zgodnie z tempem zatwierdzania nowych terapii przez Europejską Agencję Leków (EMA). Wraz ze starzeniem się światowej populacji zapotrzebowanie na leczenie przeciwnowotworowe będzie nadal rosło, co wymaga od systemów opieki zdrowotnej podejmowania trudnych decyzji, co do alokacji środków budżetowych. Ponieważ każdy kraj ponosi odpowiedzialność za ocenę korzyści i opłacalności wprowadzenia nowych opcji leczenia do swoich krajowych systemów opieki zdrowotnej, decyzje o refundacji nie są zatem jednomyślne we wszystkich krajach europejskich. Aby wspierać te wyzwania, ESMO opracowało wskaźnik MCBS (wystandaryzowane, uniwersalne oraz zwalidowane narzędzie wykorzystywane do stratyfikacji wielkości korzyści klinicznych wynikających z zastosowania terapii nowotworowych), aby wspierać ustalanie priorytetów leczenia uważanego za zapewniające choremu znaczną korzyść terapeutyczną.

W opublikowanym w 2023 r. przeglądzie dotyczącym statusu refundacji i dostępu chorych do terapii raka gruczołu krokowego wskazano, że w populacji mHSPC w 9 spośród 23 uwzględnionych w analizie krajów finansuje ze środków publicznych wszystkie 3 antyandrogeny nowej generacji: ADT+ENZ, ADT+ABI oraz ADT+APA. Dwa spośród wskazanych schematów są finansowane w 8 krajach (w tym w Polsce), w 5 krajach finansowana jest tylko jedna z opcji, natomiast w Danii żaden ze schematów nie jest finansowany we wskazaniu mHSPC [Bencina 2023].

Szczegóły dotyczące statusu finansowania enzalutamidu, octanu abirateronu i apalutamidu stosowanych w skojarzeniu z ADT w leczeniu mHSPC w wybranych krajach europejskich przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.

Status finansowania enzalutamidu, octanu abirateronu i apalutamidu stosowanych w skojarzeniu z ADT w leczeniu mHSPC w wybranych krajach europejskich

	ADT + enzalutamid	ADT + octan abirateronu	ADT+ apalutamid
Polska*	N	TW	TW
Austria	TW	TW	TW
Belgia	T^	TW	TW
Bułgaria	T	T	T
Chorwacja	TW	TW	TW
Czechy	T^	TW	TW
Finlandia	TW	TW	TW
Francja**	T^	T	T
Grecja	T	T	T
Hiszpania	T^	TW	TW
Holandia	T	T	T
Niemcy	T	T	TW
Słowacja	T^	TW	TW
Szwecja	T	T	TW
Szwajcaria	TW	TW	T
Słowenia	T	N	T
Włochy	T^	T	N
Wielka Brytania	T	N	N
Rumunia	N	T	T
Węgry	N	T	N
Norwegia	N	N	T
Portugalia	N	N	T
Dania	N	N	N

Status refundacji w mHSPC: N – brak refundacji, T – refundowany, TW – refundowany pod określonymi warunkami

*refundacja określona na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ*

**20 marca 2023 r. roku HAS dokonał ponownej oceny ADT+ENZ w leczeniu mHSPC, wskazano, że ADT+ENZ, podobnie jak ADT+ABI oraz ADT+APA zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistej korzyści (ASMR III) w porównaniu z samym ADT, natomiast rzeczywistą korzyść ze stosowania ADT+ENZ określono jako istotną

^dane dotyczące refundacji aktualne na wrzesień 2023 r.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Bencina 2023* oraz *Obwieszczenia MZ*

Objęcie refundacją enzalutamidu w leczeniu dorosłych mężczyzn z mHSPC pozwoli na udostępnienie polskim chorym i klinicytom rekomendowanej opcji leczenia, zgodnie z kluczowymi, międzynarodowymi standardami leczenia raka gruczołu krokowego. Wprowadzenie terapii enzalutamidu do leczenia mHSPC poszerzy możliwości klinicystów wyboru skutecznej formy leczenia skojarzonego w Polsce. [REDACTED]

[REDACTED]

4. Interwencja – enzalutamid

Produkt leczniczy Xtandi™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21.06.2013 roku (pierwsze pozwolenie). Zarejestrowane wskazanie obejmowało leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (CRPC, ang. castration-resistant prostate cancer), z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

Następnie 28.11.2014 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na rozszerzenie wskazania o opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (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.

Kolejne rozszerzenie wskazania nastąpiło 23.10.2018r., Komisja Europejska wydała pozwolenie na rozszerzenie wskazania o kolejną postać, tj. opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów u dorosłych mężczyzn (nmCRPC, ang. non-metastatic castration resistant prostate cancer)

Zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej z dnia 30.04.2021 r. w sprawie zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Xtandi - enzalutamid”, wskazanie rejestracyjne zostało ponownie rozszerzone. Produkt leczniczy Xtandi™ uzyskał pozwolenie na stosowanie w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z leczeniem deprivacją androgenów (mHSPC, ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer).

Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ dostępny jest w postaci tabletek w dawce 40 mg enzalutamidu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 11.
Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi™

Kod ATC¹⁵	Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny; Kod ATC: L02BB04
Działanie leku	Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe.

¹⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzanie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA.</p> <p>Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami.</p> <p>Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie mHSPC u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z leczeniem deprywacją 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 deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana; • Leczenie opornego CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksem nastąpiła progresja choroby.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Zaleca dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki lub tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.</p> <p>U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia produktu Xtandi™ o zwykłej porze, przepisana dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u chorego wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3. Lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2. Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p>Sposób podania</p> <p>Produkt leczniczy Xtandi™ stosuje się doustnie.</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8</u></p> <p>Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę enzalutamidu do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie enzalutamidu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku</u></p>

	<p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh). Jednak u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Brak istotnego zastosowania enzalutamidu u dzieci i młodzieży we wskazaniu leczenia CRPC i mHSPC u dorosłych mężczyzn.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Program lekowy B.56. <i>Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie enzalutamidem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu raka gruczołu krokowego.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Przeciwwskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (u kobiety w ciąży produkt może działać szkodliwie na płód lub spowodować poronienie). <p><u>Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u></p> <p>Nie wiadomo, czy enzalutamid lub jego metabolity są obecne w spermie. Jeżeli chory, w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia enzalutamidem, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w ciąży, powinien stosować prezerwatywę. Jeżeli chory, w czasie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym, musi stosować prezerwatywę oraz inną skuteczną metodę antykoncepcji.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Enzalutamid nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Nie wiadomo, czy enzalutamid przenika do mleka ludzkiego.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u></p> <p>Produkt leczniczy Xtandi™ może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ zgłaszano zdarzenia neurologiczne i psychiczne, w tym napad drgawkowy. Chorych należy uprzedzić o potencjalnym ryzyku wystąpienia zdarzenia psychiatrycznego lub neurologicznego podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ enzalutamidu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p>Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych. Wprowadzając leczenie enzalutamidem należy dokonać przeglądu</p>

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Xtandi™

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania enzalutamidu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Xtandi™ (enzalutamid)¹⁶ w analizowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
- G-BA (niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- IQWiG (Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia) – <https://www.iqwig.de/>;
- Pharmac (nowo zelandzka agencja oceny technologii medycznych) – <https://pharmac.govt.nz/>;
- KCE (belgijskie federalne centrum wiedzy o opiece zdrowotnej) – <https://kce.fgov.be/>;
- DHA (duńska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.sst.dk/>.

Rekomendacje wydano w oparciu o wyniki skuteczności klinicznej z randomizowanych badań *ARCHES* i *ENZAMET*. Należy podkreślić, że rekomendacje dotyczyły populacji chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. **W żadnej rekomendacji nie wyodrębniono populacji z małą objętością choroby (LVD) i/lub dużą objętością choroby (HVD).**

łącznie odnaleziono 6 dokumentów wydanych przez zagraniczne organizacje dla ocenianej interwencji w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Spośród odnalezionych rekomendacji 3 były **pozytywne** (SMC 2022, NICE 2021, HAS 2021/HAS 2023) oraz 1 **pozytywna warunkowa** (CADTH 2020). Z kolei w dokumencie G-BA wydano opinię o braku udowodnionej, dodatkowej korzyści ze stosowania ENZ w porównaniu z docetakselem. Równocześnie w dokumencie wydanym przez IQWiG w 2021 roku wskazano na istniejące prawdopodobieństwo niewymiernej dodatkowej korzyści

¹⁶ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

ze stosowania ENZ. Oceną przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego. Jednocześnie należy podkreślić, że docetaksel nie stanowi komparatora dla populacji zdefiniowanej w ramach niniejszego raportu.

W uzasadnieniu pozytywnych rekomendacji SMC 2022 i NICE 2021 podkreślano m.in. fakt, że enzalutamid stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w szczególności dla chorych niezdolnych do podjęcia leczenia docetakselem w skojarzeniu z ADT lub octanem abirateronu z ADT. Ponadto wskazywano, że zastosowanie enzalutamidu przyczynia się do wydłużania czasu wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego. Z kolei w pozytywnej rekomendacji HAS 2021 podkreślono, że korzyść kliniczna ze stosowania Xtandi™ (enzalutamid) we wskazaniu mHSPC jest istotna, a stosunek skuteczności do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych jest pozytywny. Agencja HAS 20 marca 2023 r. roku dokonała ponownej oceny ADT+ENZ w leczeniu mHSPC i wskazała, że rzeczywista korzyść ze stosowania ADT+ENZ jest istotna [HAS 2023].

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

Tabela 12.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Xtandi™ (enzalutamid)	SMC 2022	Pozytywna	Chorzy na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego	<p>Komitet po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów i opinii PACE rekomenduje objęcie finansowaniem ze środków publicznych enzalutamidu w skojarzeniu z ADT w leczeniu dorosłych chorych na mHSPC w ramach systemu służby zdrowia w Szkocji.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W badaniu III fazy (ARCHES) enzalutamid istotnie statystycznie wydłużył rPFS i OS w porównaniu z placebo. W badaniu ENZAMET również obserwowano istotnie statystycznie dłuższą medianę klinicznego PFS oraz OS w grupie ENZ+ADT w porównaniu z NSAA+ADT w populacji całkowitej.</p> <p>Ponadto po przeprowadzeniu pierwotnej analizy rPFS w badaniu ARCHES, Rada ds. Monitorowania Bezpieczeństwa Danych (DSMB) zaleciła, aby chorzy leczeni placebo-ADT zmienili terapię na enzalutamid-ADT. W późniejszej końcowej analizie przeżycia całkowitego 180 chorych z grupy placebo zmieniło terapię na enzalutamid-ADT. Zarówno ten fakt jak i różnice w stosowaniu leków przeciwnowotworowych po progresji, może mieć wpływ na wyniki analizy całkowitego przeżycia.</p> <p>Eksperti kliniczni konsultujący się z SMC uważają, że enzalutamid-ADT w leczeniu mHPSC stanowi postępowanie terapeutyczne, ponieważ zapewnia dodatkową opcję leczniczą, która może być szczególnie użyteczna u chorych niezdolnych do podjęcia alternatywnych opcji leczenia, tj. docetakselu-ADT lub octanu abirateronu-ADT, ze względu na wiek lub stany, które stanowią przeciwwskazanie do ich zastosowania.</p> <p><u>Podsumowując</u> enzalutamid stanowi dodatkową opcję leczenia, która może wydłużyć czas wolny od progresji choroby i przeżycie całkowite. Może on być stosowany w szczególności u chorych, którzy nie mogą otrzymywać docetakselu i octanu abirateronu z powodów klinicznych, a także w przyszłości, gdy ABl może</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>nie być dostępny dla chorych z chorobą o niskim ryzyku. W rekomendacji przytoczono również stanowisko grupy pacjentów i klinicystów (PACE) dotyczące oceny enzalutamidu. Grupa PACE zwróciła uwagę, że chorzy są świadomi korzyści związanych z leczeniem enzalutamidem oraz dostępności tego leczenia (jeśli nie kwalifikują się do leczenia docetaksemem lub octanem abirateronu), co może zapewnić, że otrzymają optymalne leczenie adekwatne do ich stanu. Może to stanowić znaczną korzyść psychiczną.</p> <p>W porównaniu do docetakselu (który jest podawany dożylnie co 3 tygodnie przez 6 cykli i wymaga co najmniej 2 wizyt w szpitalu w każdym cyklu), podawanie enzalutamidu jest wygodniejsze i łatwiejsze, ponieważ lek ten jest przyjmowany doustnie każdego dnia i może być dostarczany bezpośrednio do domu chorego. Enzalutamid jest uważany przez chorych za lek o łagodniejszych działaniach niepożądanych w porównaniu z docetaksemem.</p> <p>W porównaniu z octanem abirateronu, enzalutamid wiąże się z mniejszą częstością monitorowania i mniejszą częstością wykonywania badań krwi. W przeciwieństwie do ABI, enzalutamid nie wymaga jednoczesnego podawania kortykosteroidów i nie musi być przyjmowany na pusty żołądek.</p> <p>Firma przedstawiła analizę kosztów-użyteczności oceniającą enzalutamid jako terapię dodaną do ADT u dorosłych z mHSPC.</p>
	NICE 2021	Pozytywna		<p>NICE zaleca refundację enzalutamidu w skojarzeniu z ADT w analizowanej populacji, wówczas gdy firma dostarczy enzalutamid zgodnie z ofertą handlową. Szacunki opłacalności zawierają się w zakresie, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.</p> <p>Komitet rekomenduje objęcie finansowaniem ze środków publicznych ENZ+ADT, ponieważ stanowiłoby to dodatkową opcję leczenia dla chorych na mHSPC, zwłaszcza dla tych, którzy nie mogą przyjmować docetakselu. Ponadto ENZ jest przyjmowany doustnie, więc droga podania jest wygodniejsza niż w przypadku docetakselu, który jest podawany dożylnie. Wyniki badań sugerują, że w porównaniu z samym ADT, enzalutamid+ADT wydłuża czas do progresji</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>choroby i wydłuża czas przeżycia chorych. Porównanie pośrednie sugeruje, że enzalutamid w porównaniu z docetakselem+ADT wydłuża czas do progresji choroby.</p> <p>Dwa randomizowane badania ARCHES i ENZAMET okazały się istotne dla oceny skuteczności klinicznej enzalutamidu z ADT u chorych z mHSPC.</p>
	<p>HAS 2021 HAS 2023</p>	<p>Pozytywna</p>		<p>HAS rekomenduje objęcie finansowaniem ze środków publicznych enzalutamidu w skojarzeniu z ADT w leczeniu dorosłych chorych na mHSPC.</p> <p>W dokumencie wskazano, że stosowanie produktu leczniczego Xtandi™ (enzalutamid) w skojarzeniu z ADT w leczeniu chorych na mHSPC wiąże się z większą w porównaniu z ADT w monoterapii poprawą wyników.</p> <p>Agencja HAS wskazała, że leczenie I linii mHSPC opiera się na ADT stosowanym w skojarzeniu z apalutamidem lub octanem abirateronu + prednizonem/prednizolonem lub docetakselem u chorych kwalifikujących się do chemioterapii. Strategie te wykazały poprawę całkowitego przeżycia w porównaniu z samą ADT. W dokumencie podkreślono, że miejsce enzalutamidu w skojarzeniu z ADT w schemacie terapeutycznym jest na I linii terapii. Zwrócono uwagę, że wobec braku danych porównawczych, do ustalenia pozostaje kwestia porównania skuteczności enzalutamidu z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi na I linii leczenia mHSPC. Zdaniem ekspertów wybór leczenia powinien uwzględniać wiek chorego i choroby współistniejące, świadomy wybór chorego oraz poziom dowodów i profil bezpieczeństwa każdego produktu leczniczego.</p> <p>W ocenie korzyści klinicznej wskazano m.in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mHSPC jest chorobą zagrażającą życiu; • produkt leczniczy Xtandi™ stanowi terapię stosowaną z intencją wyleczenia; • stosunek skuteczności leku do działań niepożądanych jest pozytywny; • istnieją alternatywne opcje terapeutyczne, w związku z czym potrzeba medyczna jest częściowo zaspokojona. <p>Biorąc pod uwagę wszystkie elementy, Komitet uznał, że korzyść kliniczna</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>ze stosowania Xtandi™ (enzalutamid) we wskazaniu mHSPC jest istotna. Komisja wydała pozytywną opinię o wpisaniu produktu leczniczego na listę refundacyjną. Rekomendowany poziom finansowania: 100%.</p> <p>Dnia 20 marca 2023 r. roku HAS dokonał ponownej oceny ADT+ENZ w leczeniu mHSPC. Wskazano, że ADT+ENZ, podobnie jak ADT+ABI oraz ADT+APA zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistej korzyści (ASMR III) w porównaniu z samym ADT, natomiast rzeczywistą korzyść ze stosowania ADT+ENZ określono jako istotną.</p>
	pCORD/CADTH 2020	Pozytywna warunkowa		<p>Komitet Ekspertów <i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i> warunkowo zaleca refundację enzalutamidu w skojarzeniu z ADT w leczeniu chorych na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego, w przypadku spełnienia następującego warunku: poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.</p> <p>W rekomendacji hormonowrażliwość zdefiniowano jako brak wcześniejszej terapii ADT w leczeniu raka prostaty z przerzutami lub hormonowrażliwość po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii ADT. Ponadto wskazano, że rekomendacja odnosi się do populacji chorych z dobrym stanem sprawności i bez czynników ryzyka napadów drgawkowych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Enzalutamid w skojarzeniu z ADT przynosi korzyści kliniczne w porównaniu z ADT stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z niesteroidowym lekiem o działaniu antyandrogenowym. Wnioski te oparto o klinicznie i statystycznie istotną poprawę parametrów OS, rPFS, a także możliwy do opanowania profil toksyczności, bez pogorszenia jakości życia, podczas leczenia enzalutamidem.</p> <p>Enzalutamid w skojarzeniu z ADT ma następujący wpływ na istotne z punktu widzenia chorego punkty końcowe, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak pogorszenia jakości życia; • opóźnienie progresji choroby; • opóźnienie wystąpienia objawów;

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> • opóźnienie konieczności zastosowania chemioterapii; • możliwe do opanowania działania niepożądane; • możliwość wyboru dodatkowego leczenia. <p>Równocześnie stwierdzono, że enzalutamid w skojarzeniu z ADT nie jest efektywny kosztowo w porównaniu z obecnie stosowanymi komparatorami oraz konieczne będzie obniżenie ceny produktu leczniczego, aby poprawić opłacalność do akceptowalnego poziomu.</p> <p>Komitet Ekspertów zauważył również, iż dostępność bardziej dojrzałych danych pochodzących z badań <i>ARCHES</i> i <i>ENZAMET</i> może zmniejszyć niepewność związaną z ekstrapolacją rPFS i OS oraz dostarczyć dodatkowych informacji o rzeczywistej opłacalności enzalutamidu w skojarzeniu z ADT.</p>
	G-BA 2021	Nie wskazano ¹⁷		<p>W dokumencie G-BA przedstawiono ocenę dodatkowej korzyści ze stosowania ENZ + ADT vs DOC +/- prednizon lub prednizolon w populacji mHSPC. Określono, że DOC stanowi komparator dla ENZ w populacji z przerzutami odległymi (stadium M1) oraz w dobrym stanie ogólnym (ECOG=0-1 lub wynik w skali Karnofskiego $\geq 70\%$).</p> <p>W ogólnej ocenie G-BA stwierdza, że dodatkowa korzyść ze stosowania enzalutamidu + ADT w porównaniu z docetakselem + prednizolonem + ADT w leczeniu mHSPC nie została udowodniona.</p> <p>Należy podkreślić, że DOC nie stanowi komparatora dla populacji zdefiniowanej w ramach niniejszego raportu.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Na dowód dodatkowej korzyści firma farmaceutyczna złożyła porównanie bezpośrednie z badania ENZAMET (ENZ vs ADT) i skorygowane porównanie pośrednie wykonane metodą Buchera (ENZ vs DOC). Do porównania pośredniego</p>

¹⁷ dokument zawiera ocenę dodatkowej korzyści uzyskiwanej przez chorych poddawanych terapii analizowaną interwencją w porównaniu do komparatora.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>włączono badania RCT: ARCHES i ENZAMET oraz STAMPEDE i CHARTED.</p> <p>G-BA wykonało ocenę na podstawie porównania pośredniego, które wykluczyło badania ENZAMET i CHAATRED, ponieważ, zgodnie z opinią G-BA, komparator w ww. badaniach nie stanowi odpowiedniej referencji. Komparatorem dla aktywnej interwencji w powyższych badaniach była terapia ADT + NSAA. Wykorzystano skorygowane porównanie pośrednie ENZ vs DOC na podstawie badań ARCHES i STAMPEDE.</p> <p>Nie określono żadnej dodatkowej korzyści dla całkowitego przeżycia, ponieważ nie zostały spełnione wymagania dotyczące wiarygodności wyników dla skorygowanego porównania pośredniego (ENZ vs DOC). Tym samym, dodatkowe korzyści nie zostały udowodnione.</p> <p>Stwierdzono brak danych (użytecznych) z porównania pośredniego dla kategorii zachorowalność (ang. <i>morbidity</i>) i jakość życia związana ze zdrowiem dla porównania ENZ vs DOC.</p> <p>Stwierdzono również, że ENZ+ADT ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z DOC+prednizolon+ADT w odniesieniu do SAE. Jednak ze względu na różny czas trwania obserwacji w poszczególnych ramionach badania STAMPEDE korzyść tę można wykazać jedynie dla okresu pierwszych 6 do 7 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (oszacowany efekt można interpretować z wystarczającą pewnością). Nie można formułować wniosków dla dłuższych okresów obserwacji. W odniesieniu do AE o ciężkim nasileniu nie można z wystarczającą pewnością stwierdzić istotnych różnic. Brak danych z porównania pośredniego dla punktu końcowego dotyczącego przerwania leczenia z powodu AE.</p>
	IQWIG 2021	Prawdopodobieństwo niewymiernej dodatkowej korzyści		<p>W dokumencie IQWIG przedstawiono ocenę dodatkowej korzyści ze stosowania ENZ + ADT vs DOC + prednizon lub prednizolon + ADT +/- w populacji mHSPC.</p> <p>Wskazano, że DOC stanowi komparator dla ENZ w populacji chorych z przerzutami odległymi (stadium M1) oraz w dobrym stanie ogólnym (ECOG=0-1 lub wynik w skali Karnofskiego $\geq 70\%$).</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Należy podkreślić, że DOC nie stanowi komparatora dla populacji zdefiniowanej w ramach niniejszego raportu.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>U chorych z mHSPC i dobrym stanem ogólnym istnieje prawdopodobieństwo niewymiernej dodatkowej korzyści ze stosowania ENZ+ADT w porównaniu z DOC+ADT +/- prednizon lub prednizolon.</p> <p>Stwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa ENZ+ADT w odniesieniu do SAE. Stwierdzono brak danych (użytecznych) z porównania pośredniego dla kategorii zachorowalność (ang. <i>morbidity</i>) i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz dla konkretnych zdarzeń niepożądanych.</p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁸ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania enzalutamidu w analizowanym wskazaniu.

Terapia produktem leczniczym Xtandi™ (enzalutamid) była przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu CRPC kilkakrotnie oraz we wskazaniu mHSPC (populacji wnioskowanej) po raz pierwszy w 2022 r. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie rekomendacje dotyczące populacji wnioskowanej.

W rekomendacji nr 46/2022 Prezes Agencji nie zalecił finansowania Xtandi™ (enzalutamid) na zaproponowanych warunkach, jednak biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości wskazał, że ewentualne finansowanie leku byłoby uzasadnione pod warunkiem włączenia wnioskowanej populacji do istniejącego programu leczenia raka gruczołu krokowego, obniżeniu jednostkowych kosztów terapii i zabezpieczeniu całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją ocenianej technologii.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

¹⁸ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Tabela 13.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez AOTMiT

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
46/2022	Rekomendacja nr 46/2022 z dnia 23 maja 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Negatywna dla zaproponowanych warunków Pozytywna warunkowa	Chorzy na przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61) na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego stosowanie enzalutamidu (ENZ) skojarzonego z terapią deprywacji androgenowej (ADT), względem stosowania samej terapii ADT, może wpływać na zmniejszenie ryzyka zgonu (HR = 0,61 [95% CI: 0,51; 0,73], metaanaliza włączonych badań) oraz ryzyka progresji radiologicznej lub zgonu - rPFS (HR = 0,39 [95%CI: 0,30; 0,50], badanie ARCHES). W porównaniu pośrednim (metaanaliza sieciowa) wykazano istotną statystycznie przewagę terapii ENZ+ADT w porównaniu ze schematem docetaksel + ADT w zakresie rPFS (HR=0,57 [95% CI: 0,43; 0,75]) oraz przeżycia całkowitego: HR=0,76 [95% CI: 0,62; 0,94]).</p> <p>Powyższe wyniki opierają się częściowo na trwającym nadal badaniu ARCHES, w którym przy dacie odcięcia maj 2021 r., mediany OS nie osiągnięto przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 44,6 miesiąca, a obserwację planuje się zakończyć w październiku 2022 r.</p> <p>Prócz wyników dotyczących skuteczności pod uwagę wzięto wyniki z oceny profilu bezpieczeństwa terapii. W badaniach ARCHES, ENZAMET, Vaishampayan 2021 wykazano różnicę istotną statystycznie między grupami badaną i kontrolną w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem (odpowiednio ENZ+ADT: 53,0% vs ADT: 46,7%), a dodatkowo odnotowano stosunkowo wysoki odsetek utraty chorych z badań ARCHES i Vaishampayan 2021 (w badaniu ARCHES: 32,8%, w badaniu Vaishampayan 2021: 80,3%).</p> <p>Biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz potencjalną korzyść zdrowotną, która wymaga jeszcze udzielenia odpowiedzi na pytanie na ile leczenie ENZ we wnioskowanej populacji wpływa na przeżycie, ewentualne finansowanie leku byłoby</p>

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				uzasadnione pod warunkiem włączenia wnioskowanej populacji do istniejącego programu leczenia raka gruczołu krokowego, obniżeniu jednostkowych kosztów terapii i zabezpieczeniu całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją ocenianej technologii.

Źródło: AOTMiT RP 2022

5. Komparatory

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

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

Zgodnie z treścią ChPL, produkt leczniczy Xtandi™ jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu **mHSPC** u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z leczeniem deprivacją androgenów;
- leczeniu CRPC wysokiego ryzyka bez przerzutów u dorosłych mężczyzn;
- leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby [ChPL Xtandi™].

W ramach niniejszego raportu **populacja docelowa** obejmuje dwie podgrupy **dorosłych mężczyzn na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami**, tj.:

- chorych **high-volume** – z przeciwwskazaniami do docetakselu i octanu abirateronu;
- chorych **low-volume**.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu dorosłych mężczyzn z **mHSPC** standardem leczenia jest terapia deprivacji androgenów (ADT) w skojarzeniu z antyandrogenem nowej generacji (NHT) i/lub docetakselem. Odradza się zastosowanie ADT w monoterapii, chyba że istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi u chorych mHSPC można zastosować następujące schematy leczenia:

- ADT + enzalutamid;
- ADT + octan abirateronu¹⁹;
- ADT + apalutamid;
- ADT + docetaksel + octan abirateronu;
- ADT + docetaksel + darolutamid;
- ADT + docetaksel – terapia zalecana przez ASCO w szczególnych przypadkach, gdy chory nie chce lub nie może zastosować terapii trójlekowej (np. z powodu braku refundacji);
- ADT + RT;
- ADT - monoterapia – zaleca w szczególnych przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej.

Spośród wyżej wymienionych terapii stosowanych w leczeniu mHSPC, **obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:**

- terapia deprywacji androgenów (ADT);
- antyandrogeny I generacji²⁰;
- docetaksel;
- octan abirateronu²¹;
- apalutamid – finansowany wyłącznie w populacji *low-volume*, dodatkowo ograniczonej zapisami programu lekowego;
- radioterapia.

Komparator dla populacji *high-volume* z przeciwwskazaniami docetakselu i octanu abirateronu

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, w populacji *high-volume* z przeciwwskazaniami do leczenia docetakselem i octanem abirateronu jest refundowana wyłącznie terapia ADT w monoterapii.

¹⁹ W przypadku leczenia octanem abirateronu należy podawać jednocześnie prednizon lub prednizolon

²⁰ Należy zauważyć, że stosowanie antyandrogenów I generacji (bikalutamid, flutamid) w skojarzeniu z ADT ograniczone jest do krótkotrwałego podawania na początku terapii w celu uniknięcia zaostrzeń choroby w trakcie terapii agonistami LHRH. W związku z tym leki te nie stanowią komparatora, a jedynie terapię dodaną.

²¹ Octan abirateronu jest finansowany w ramach 2 załączników: **C.87.a** Leczenia dorosłych pacjentów na nowo rozpoznanego mHSPC wysokiego ryzyka oraz **c87b**. leczenia dorosłych pacjentów na mHSPC, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a. W związku z powyższym, jeśli chory nie kwalifikuje się do leczenia ABI w ramach załącznika C.87a, może zastosować ABI w ramach załącznika c87b. **W związku z powyższym ABI może być finansowany w całej populacji mHSPC.**

Finansowanie apalutamidu jest ograniczone do chorych *low-volume*, a stosowanie radioterapii jest przeciwwskazane u chorych *high-volume*.

W związku z powyższym apalutamid i radioterapia nie stanowią realnej alternatywy dla enzalutamidu w tak zdefiniowanej populacji chorych. Zgodnie z wytycznymi, **monoterapia ADT** jest zalecana w szczególnych przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej. W związku z powyższym komparatorem dla populacji *high-volume* z przeciwwskazaniami docetakselu i octanu abirateronu jest **monoterapia ADT**, ponieważ jest to szczególna populacja chorych z przeciwwskazaniem do terapii skojarzonej, u której zgodnie z wytycznymi można zastosować ADT w monoterapii.

Komparator dla populacji *low-volume*

W populacji *low-volume* finansowany jest apalutamid. Dodatkowo można zastosować octan abirateronu oraz radioterapię.

Pomimo finansowania w warunkach polskich docetakselu w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego, nie został on uwzględniony w ramach komparatorów dla enzalutamidu w populacji *low-volume*.

Warto zauważyć, że na przestrzeni ostatniego roku dokonały się istotne zmiany w zagranicznych wytycznych dotyczących zastosowania docetakselu. Najnowsze wytyczne z 2023 roku zalecają stosowanie docetakselu w terapii trójlekowej. Jest to zmiana względem wytycznych z poprzednich lat, gdzie docetaksel był rekomendowany w terapii dwulekowej w skojarzeniu z ADT. Przykładowo, wytyczne ASCO dopuszczają stosowanie docetakselu w terapii dwulekowej (ADT + DOC) w szczególnych przypadkach, tj. **u chorych z HVD**, którzy nie chcą lub nie mogą zastosować terapii trójlekowej (np. z powodu braku refundacji). Biorąc pod uwagę analizę finansowania terapii w Polsce, schematy refundowane zawierające docetaksel mogą obejmować ADT + DOC oraz ADT + DOC + ABI. W Polsce nie jest refundowany darolutamid w postaci mHSPC, dlatego opcje finansowane nie zawierają terapii trójlekowej ADT + DOC + DAR. **Najnowsze wytyczne ASCO 2023, NCCN 2023 i PTOK 2023 podkreślają, że docetaksel powinien być stosowany u chorych z największym obciążeniem chorobą przerzutową (HVD).** W treści zagranicznych wytycznych ASCO 2023 odnaleźć można zalecenie mówiące, iż **w podgrupie chorych *low volume* nie powinno oferować się docetakselu w skojarzeniu z octanem abirateronu**, ponieważ dane OS dla chorych o małej objętości z badania PEACE-13 są wciąż zbyt niedojrzałe, aby uzasadniać zalecenie terapii u chorych z LVD. Jeśli jednak chory nie może zastosować terapii trójlekowej, dozwolone jest podanie **ADT + DOC, przy czym leczenie to jest również ograniczone do chorych *high-volume***. Według wytycznych NCCN 2023 i PTOK 2023 docetaksel również może być rozważony u chorych z postacią *high-volume*, a według ekspertów ESMO 2023 u chorych z kilkoma przerzutami do kości (>3 przerzutów) lub

przerzutami do narządów trzewnych – jest to definicja w przybliżeniu odpowiadająca populacji *low-volume*.

Podsumowując, komparatorem dla enzalutamidu w rozważanych populacjach docelowych są:

- populacja mHSPC *high-volume* (HVD) z przeciwwskazaniem do docetakselu i octanu abirateronu:
 - ADT.
- populacja mHSPC *low-volume* (LVD):
 - apalutamid;
 - octanu abirateronu;
 - RT.

Tabela 14.

Podsumowanie wyboru komparatorów

Schematy wskazywane przez wytyczne kliniczne w leczeniu mHSPC	Populacji <i>high-volume</i> z przeciwwskazaniami docetakselu i octanu abirateronu	Populacja <i>low-volume</i>
ADT + octan abirateronu	Populacja z przeciwwskazaniem do leczenia octanem abirateronu.	Możliwość zastosowania schematu.
ADT + apalutamid	Apalutamid nie jest finansowany w populacji <i>high-volume</i> . Finansowanie apalutamidu jest ograniczone do chorych <i>low-volume</i> .	Możliwość zastosowania schematu. Finansowanie apalutamidu jest ograniczone do chorych <i>low-volume</i> .
ADT + docetaksel + octan abirateronu	Populacja z przeciwwskazaniem do leczenia octanem abirateronu i docetakselem.	Docetaksel w skojarzeniu z ADT i octanem abirateronu jest zalecany u chorych <i>high-volume</i> .
ADT + docetaksel + darolutamid	Darolutamid nie jest finansowany w Polsce.	Darolutamid nie jest finansowany w Polsce.
ADT + docetaksel	Populacja z przeciwwskazaniem do leczenia docetakselem.	Docetaksel w skojarzeniu z ADT jest zalecany u chorych <i>high-volume</i> .
ADT + radioterapia	Schemat zalecany u chorych <i>low-volume</i> .	Schemat zalecany u chorych <i>low-volume</i>
ADT	ADT jest zaleca w szczególnych przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej.	ADT jest zaleca w szczególnych przypadkach, gdy istnieją przeciwwskazania do terapii skojarzonej.

Tabela 15.
Charakterystyka komparatorów²²

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

²² Jeśli dla danego leku jest dostępnych kilka różnych preparatów leczniczych, wybrano jeden, przykładowy, który opisano.

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

Komparator, kod ATC*	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	a w konsekwencji do obniżenia stężenia hormonów steroidowych w ciągu 20 dni do poziomu odpowiadającego kastracji. Stan ten zależy od czasu podawania preparatu.			
Degareliks, Kod ATC: L02BX02 – leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze.	Degareliks jest wybiórczym antagonistą GnRH, kompetywnie i odwracalnie wiążącym się z receptorami GnRH przysadki mózgowej, tym samym zmniejszając szybko uwalnianie gonadotropin, hormonu luteinizującego i folikulotropowego, zmniejszając przez to wydzielanie testosteronu przez jądra. Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i reaguje na leczenie, które eliminuje źródło androgenów. W przeciwieństwie do agonistów GnRH, antagoniści GnRH nie powodują gwałtownego zwiększenia stężenia LH z występującym następnie gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu (pobudzeniem guza) i możliwym zaostrzeniem objawów po rozpoczęciu leczenia.	Lek wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych płci męskiej z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.	Dawka początkowa to 240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde, natomiast dawka podtrzymująca, stosowana raz w miesiącu to 80 mg podawane jako jedno wstrzyknięcie podskórne. Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać miesiąc po podaniu dawki początkowej.	Katalog A1 <u>Wskazanie:</u> zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego; <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.
Bikalutamid Kod ATC: L02B B03 – antyandrogeny	Bikalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem niewykazującym innej aktywności endokrynej. Bikalutamid wiąże się z typem dzikim lub normalnym receptora androgenowego, nie powodując ekspresji genu; w ten sposób hamuje stymulację androgenową. W wyniku zahamowania stymulacji androgenowej	Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego w skojarzeniu z terapią analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub kastracją chirurgiczną	50 mg (jedna tabletką) doustnie, raz na dobę Leczenie bikalutamidem należy rozpocząć co najmniej 3 dni przed rozpoczęciem leczenia analogiem LHRH lub jednocześnie z	Katalog C Załącznik C.2., <u>Wskazanie:</u> nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny

Komparator, kod ATC*	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>dochodzi do regresji guza gruczołu krokowego. Od strony klinicznej, przerwanie stosowania bicalutamidu u niektórych pacjentów może prowadzić do wystąpienia „zespołu odstawienia antyandrogenów”.</p>		<p>przeprowadzeniem kastracji chirurgicznej.</p>	
<p>Flutamid, Kod ATC: L02BB01 – leki p-nowotworowe i immunomodulujące, antyandrogeny</p>	<p>Flutamid hamuje transport i (lub) wiązanie dihydrotestosteronu w jądrach komórek tkanki gruczołu krokowego. Komórki stercza wykazują dużą wrażliwość na działanie czynników wpływających na zmianę stężenia androgenów. W rezultacie dochodzi do zahamowania wzrostu i podziału komórek gruczołu krokowego. Indukowane flutamidem hamowanie działania androgenów w komórkach stercza dopełnia działanie agonistów LHRH. Flutamid może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z agonistami LHRH. Flutamid wykazuje największą skuteczność u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni hormonami.</p>	<p>Apo-Flutam jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • raka gruczołu krokowego (stadium D2) z przerzutami, w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). By osiągnąć najlepszą skuteczność w leczeniu uzupełniającym, oba produkty należy stosować w tym samym czasie; • uzupełniającym po amputacji jąder, aby uzyskać całkowitą blokadę androgenową; • przed rozpoczęciem oraz w trakcie radioterapii u chorych z masywnym, miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (stadium B2 i stadium C), w skojarzeniu z agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). 	<p>W leczeniu raka gruczołu krokowego (stadium D2), w skojarzeniu z LHRH oraz w leczeniu uzupełniającym po amputacji jąder: zwykle 250 mg (1 tabletkę powlekana) trzy razy na dobę co 8 godz.</p> <p>U chorych z masywnym, miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (stadium B2 i stadium C): 250 mg (1 tabletkę powlekana) trzy razy na dobę co osiem godzin.</p> <p>Zaleca się rozpocząć stosowanie flutamidu 3 dni przed podaniem agonisty LHRH.</p>	<p>Katalog A1</p> <p><u>Wskazanie:</u> nowotwory złośliwe</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu</p>

Komparator, kod ATC*	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Radioterapia	<p>W radioterapii najczęściej stosowane jest promieniowanie rentgenowskie, będące rodzajem promieniowania elektromagnetycznego. Wysoka częstotliwość fal powoduje jonizację w tkankach. Strukturą szczególnie podatną na uszkodzenia w wyniku jonizacji jest DNA jądra komórkowego. Celem radioterapii jest uszkodzenie DNA komórek nowotworu w wyniku efektu bezpośredniego oraz pośredniego. Konsekwencją tego jest utrata zdolności komórki do nieograniczonych podziałów. Zahamowanie podziałów komórek guza jest ostatecznym celem radioterapii.</p>	<p>Radykalna radioterapia raka prostaty zalecana jest u chorych z nowotworem ograniczonym do gruczołu krokowego, bądź u chorych z małą objętością choroby.</p>	<p>Dobór optymalnego dla chorego schematu dawkowania powinien uwzględniać obecność chorób współistniejących, objawy ze strony układu moczowego oraz toksyczność terapii. Podczas wyboru typu radioterapii uwzględniany jest stopień zaawansowania nowotworu.</p> <p>Stosowanie dodatkowych schematów frakcjonowania jest dopuszczalne jeśli zachowane są standardy postępowania onkologicznego oraz dobór efektywnej dawki biologicznej.</p> <p>Zalecane schematy leczenia, które wykazały akceptowalną skuteczność i toksyczność wg NCCN 2023:</p> <p><u>EBRT</u></p> <p>Umiarkowane hipofrakcjonowanie (opcja preferowana):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Gy x 20 frakcji; • 2,7 Gy x 26 frakcji; • 2,5 Gy x 28 frakcji; • 2,75 Gy x 20 frakcji. <p>Konwencjonalne frakcjonowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,8-2 Gy x 37-45 frakcji. <p>SBRT ultra-hipofrakcjonowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9,5 Gy x 4 frakcje; 	<p>Refundowana, katalog radioterapii</p>

Komparator, kod ATC*	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<ul style="list-style-type: none"> • 7,25-8 Gy x 5 frakcji; • 6,1 Gy x 7 frakcji; • 6 Gy x 6 frakcji. <p><u>Brachyterapia (w monoterapii):</u> Brachyterapia niską mocą dawki (LDR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jod 125 – 145 Gy; • Pallad 103 – 125 Gy; • Cez – 115 Gy. <p>Brachyterapia wysoką mocą dawki (HDR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iryd 192 – 13,5 Gy x 2 implanty; • Iryd 192 – 9,5 Gy BID x 2 implanty. <p><u>EBRT i brachyterapia (w skojarzeniu z 45-50,4 Gy x 25-28 frakcji lub 37,5 Gy x 15 frakcji):</u> LDR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jod 125 – 110-115 Gy; • Pallad 103 – 90-100 Gy; • Cez – 85 Gy. <p>HDR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iryd 192 – 15 Gy x 1 frakcja lub 10,75 Gy x 2 frakcje. 	

Komparator, kod ATC*	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Octan abirateronu; Kod ATC: L02BX03; Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne</p>	<p>Octan abirateronu jest zamieniany <i>in vivo</i> do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17α-hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. 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>Produkt leczniczy jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenia nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT); leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) 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; 	<p>Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę.</p> <p>W leczeniu mHSPC produkt leczniczy stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.</p>	<p>Załącznik c.87.a²³, kod ICD-10: C61</p> <p>Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenia dorosłych pacjentów na nowo rozpoznanego mHSPC wysokiego ryzyka²⁴, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej. Leczenie należy rozpocząć najpóźniej po trzech miesiącach od wdrożenia ADT albo leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na mCRPC, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie ChT nie jest jeszcze wskazane klinicznie albo

²³ Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

²⁴ wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona ≥ 8 , obecność ≥ 3 przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych).

Komparator, kod ATC*	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<ul style="list-style-type: none"> leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. 		<ul style="list-style-type: none"> leczenia dorosłych pacjentów na mCRPC, po niepowodzeniu ChT opartej o docetaksel. Załącznik c.87.b, kod ICD-10: C61 Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego w przypadku: leczenia dorosłych pacjentów na mHSPC, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w skojarzeniu z deprawacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. ChT opartą o docetaksel albo leczenia dorosłych pacjentów na CRPC bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.).

Komparator, kod ATC*	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Apalutamid; Kod ATC: L02BB05, terapia hormonalna</p>	<p>Apalutamid jest podawanym doustnie, selektywnym inhibitorem receptora androgenowego (AR), który wiąże się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR. Apalutamid zapobiega translokacji kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego, hamuje wiązanie z DNA, hamuje transkrypcję zależną od AR i nie wykazuje aktywności agonistycznej wobec receptora androgenowego. Leczenie apalutamidem zmniejsza proliferację komórek nowotworowych i nasila apoptozę, prowadząc do silnej aktywności przeciwnowotworowej. Główny metabolit, N-demetyloapalutamid, wykazywał w warunkach in vitro jedną trzecią aktywności apalutamidu.</p>	<p>Produkt leczniczy jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów; • u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami, wrażliwego na hormony, mHSPC) w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT). 	<p>Zalecana dawka to 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) doustnie w jednorazowej dawce dobowej.</p>	<p>Program lekowy B.56 Wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) o małym obciążeniu przerzutami (ang. <i>low volume disease</i>) z udokumentowanym przeciwwskazaniem do DOC. • W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC)

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Reseligo®, ChPL Eligard®, ChPL Diphereline SR®, ChPL Firmagon®, ChPL Bicalutamide Polpharma®, ChPL Apo-Flutam®, ChPL Docetaksel-Ebewe®, NCCN 2023, ChPL Zytiga®, ChPL Erleada®, Obwieszczenie MZ

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

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

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze 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.

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

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

Kolejnym, powszechnie stosowanym, punktem końcowym w badaniach dla wielu nowych leków stosowanych w różnych typach nowotworów jest PFS (ang. *progression free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby). Związek pomiędzy rPFS i OS został potwierdzony w badaniu w grupie chorych na raka gruczołu krokowego po wycięciu przerzutów. Wykonanie drugiego obrazowania, potwierdzającego pierwszy wynik, zwiększa związek pomiędzy tymi dwoma punktami końcowymi [Halabi 2022]. W związku z tym rPFS wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy.

Podczas gdy wydłużenie czasu przeżycia jest trudne do osiągnięcia, uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie może być dodatkowym elementem oceny rzeczywistej korzyści terapeutycznej. Kryteria RECIST 1.1 stanowią standard oceny odpowiedzi zarówno w badaniach klinicznych, jak i w praktyce klinicznej. Umożliwiają jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi leczenie. Kryteria RECIST 1.1 są zalecaną metodą oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych [Płużański 2014].

Z kolei ocena stężenia PSA może służyć jako czynnik predykcyjny dla wystąpienia przerzutów choroby, a w związku z tym dla przeżycia całkowitego chorych [Hussain 2009, Li 2018]. Stężenie PSA jest parametrem łatwo mierzalnym i powtarzalnym, a ponadto nie wymaga monitorowania

w długim okresie obserwacji [Hussain 2009]. Wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem [Attard 2018].

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

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

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2021]* oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.3 [Higgins 2022].

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 Xtandi™, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli mężczyźni chorzy na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) z:</p> <ul style="list-style-type: none"> dużą objętością choroby (ang. <i>high volume disease, HVD</i>) – z przeciwwskazaniem do docetakselu i octanu abirateronu; małą objętością choroby (ang. <i>low-volume disease, LVD</i>). 	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.
Interwencja	<p>Enzalutamid stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> (ChPL) Xtandi™:</p> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie lub tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.</p> <p>U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p>	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory	<p>Populacja HVD z przeciwwskazaniem do docetakselu i octanu abirateronu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ADT²⁵. <p>Populacja LVD:</p> <ul style="list-style-type: none"> octan abirateronu (ABI)²⁵, apalutamid (APA)²⁵, radioterapia (RT)²⁵. <p>Komentarz: Dopuszczano także włączenie badań, w których autorzy publikacji nie zdefiniowali konkretnie leków stosowanych w ramach ADT, gdyż praktyka kliniczna w innych krajach może różnić się od polskiej, przez co chorzy mogli stosować także innych agonistów/antagonistów LHRH.</p>	Niezgodne z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	

²⁵ Szczegółowe dawkowanie przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego* (Rozdział 5.).

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od progresji choroby; • progresja, odpowiedź PSA; • odpowiedź na leczenie wg kryterium RECIST 1.1.; • zastosowanie nowego leczenia przeciwnowotworowego; • zdarzenia związane z układem kostnym; • oporność na kastrację; • ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu); • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ²⁶	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2021 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań randomizowanych włączonych do analizy , opublikowanych w pełnym tekście.	
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Analizy <i>post-hoc</i> jeśli będą zawierały wyniki dla chorych z:	Niezgodne z założonymi	
<ul style="list-style-type: none"> • dużą objętością choroby (ang. <i>high volume</i>, HVD); • małą objętością choroby (ang. <i>low-volume</i>, LVD). 		

²⁶Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

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

Tabela 16.

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. ESMO-MCBS

Table 1. ESMO-MCBS table for therapies/indications in prostate cancer							
Therapy	Disease setting	Trial	Control	Absolute survival gain	HR (95% CI)	QoL/toxicity	ESMO-MCBS score ^a
mHSPC							
Abiraterone—prednisone—ADT	Newly diagnosed high-risk mHSPC in patients in combination with ADT	STAMPEDE ^{11,12} Phase II/III NCT00268476	Placebo—ADT Median OS: 46 months	OS gain: 33 months	OS: 0.60 (0.50-0.71)	QoL data pending	4 ^b (Form 2a)
Abiraterone—prednisone—ADT	Newly diagnosed high-risk mHSPC in patients in combination with ADT	LATITUDE ^{11,13} Phase III NCT01715285	Placebo—ADT Median OS: 36.5 months Median PFS: 14.8 months	OS gain: 16.8 months PFS gain: 18.2 months	OS: 0.66 (0.56-0.78) PFS: 0.47 (0.39-0.55)	QoL was not a secondary endpoint	4 ^b (Form 2a)
Abiraterone—ADT ± docetaxel ± RT ^c Overall population	De novo mHSPC	PEACE-1 ⁷ Phase III NCT01957436	ADT ± docetaxel ± RT Median rPFS: 2.2 years Median OS: 4.7 years	rPFS gain: 2.3 years OS gain: 1 year	rPFS: 0.54 (0.41-0.71) ^d OS: 0.82 (0.69-0.98)	QoL data pending	4 ^b (Form 2a)
Abiraterone—ADT—docetaxel ± RT ^c ADT with docetaxel population	De novo mHSPC	PEACE-1 ⁷ Phase III NCT01957436	ADT—docetaxel ± RT Median rPFS: 2.0 years Median OS: 4.4 years	rPFS gain: 2.5 years OS gain: 1.5 years ^e	rPFS: 0.50 (0.34-0.71) ^d OS: 0.75 (0.59-0.95)	QoL data pending	4 ^b (Form 2a)
Apalutamide—ADT	mHSPC in combination with ADT	TITAN ^{14,18} Phase III NCT02489318	Placebo—ADT Median PFS: 22.1 months Median OS: 52.2 months	PFS gain: 23.9 months ^f OS gain: 28.1 months ^g	PFS: 0.48 (0.39-0.60) OS: 0.65 (0.53-0.79)	No QoL benefit ischaemic heart disease 4.4% versus 1.5%	4 ^b (Form 2a)
Darolutamide—docetaxel—ADT	For adult men with mHSPC	ARASENS ⁴ Phase III NCT02799602	Docetaxel—ADT Median OS: 48.9 months	OS gain: 23.0 months ^h	OS: 0.68 (0.57-0.80)	QoL was not a prespecified endpoint	4 ^b (Form 2a)
Docetaxel—ADT ^c Metastatic and high-risk locally advanced	In combination with ADT, with or without prednisone or prednisolone, for the treatment of patients with mHSPC	STAMPEDE ¹⁷ Phase II/III NCT00268476	ADT Median OS: 71.0 months	OS gain: 10.0 months	OS: 0.78 (0.66-0.93)	QoL data pending	4 (Form 2a)
Docetaxel—ADT ^c	In combination with ADT, with or without prednisone or prednisolone, for the treatment of patients with mHSPC	CHAARTED ^{14,20} Phase III NCT00309985	ADT ITT median OS: 47.2 months	ITT OS gain: 10.4 months	OS: 0.72 (0.59-0.89)	QoL benefits were lower than the described threshold for significance	4 (Form 2a)
Docetaxel—ADT ^c	In combination with ADT, with or without prednisone or prednisolone, for the treatment of patients with mHSPC	GETUG-15 ²¹ Phase III NCT00104715	ADT Median OS: 54.2 months	OS gain: 4.7 months	OS: 1.01 (0.75-1.36)	No QoL benefit	No evaluable benefit (Form 2a)
Enzalutamide—ADT First-line treatment	Adult men with mHSPC in combination with ADT	ENZAMET ^{22,23} Phase III NCT02446405	ADT Median PFS: 24.0 months ⁱ 3-year OS: 72%	PFS gain: 36.0 months ^j 3-year OS gain: 8%	PFS: 0.40 (0.33-0.49) OS: 0.67 (0.52-0.86) interim OS (P = 0.002; <0.003 threshold for interim analysis)	Improved QoL	4 ^b (Form 2b) ^j
Enzalutamide—ADT	Adult men with mHSPC in combination with ADT	ARCHES ^{24,26} Phase III NCT02677896	Placebo—ADT Median PFS: 38.9 months 4-year OS: 57%	PFS gain: 10.9 months 4-year OS gain: 14%	PFS: 0.63 (0.52-0.76) OS: 0.66 (0.53-0.81)	No QoL benefit	3 ^b (Form 2b)
<i>Continued</i>							
Therapy	Disease setting	Trial	Control	Absolute survival gain	HR (95% CI)	QoL/toxicity	ESMO-MCBS score ^a
Relugolix	Adult patients with advanced HSPC	HERO ²⁷ Phase III NCT03085095	Leuprolide	Non-inferior and superior castration rate Between-group difference: 7.9% (95% CI 4.1% to 11.8%)		QoL data pending Reduced toxicity Significantly lower risk of major CV events (HR 0.46, 95% CI 0.24-0.88)	4 (Form 2c)

9. Spis tabel

Tabela 1. Definicja dużej i małej objętości choroby (HVD i LVD) oraz choroby wysokiego i niskiego ryzyka [EAU 2023]	16
Tabela 2. Klasyfikacja TNM raka gruczołu krokowego	22
Tabela 3. Skala Gleasona vs skala ISUP	23
Tabela 4. Liczba zachorowań i zgonów na nowotwór gruczołu krokowego w latach 2016-2020 w Polsce wg danych KRN.....	26
Tabela 5. Wytyczne kliniczne dotyczące zastosowani terapii w określonych populacjach chorych.....	33
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na mHSPC	35
Tabela 7. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach katalogu A	47
Tabela 8. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach katalogu C	48
Tabela 9. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach Programu Lekowego B.56 <i>Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 : C.61)</i>	49
Tabela 10. Status finansowania enzalutamidu, octanu abirateronu i apalutamidu stosowanych w skojarzeniu z ADT w leczeniu mHSPC w wybranych krajach europejskich	56
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi™	58
Tabela 12. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	64
Tabela 13. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez AOTMiT	72

Tabela 14. Podsumowanie wyboru komparatorów	78
Tabela 15. Charakterystyka komparatorów	79
Tabela 16. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	94

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Stadia kliniczne przebiegu raka prostaty.....	20
Rysunek 2. Zgony i zachorowania – nowotwór gruczołu krokowego (C61) w latach 2000-2020 wg dany KRN.....	27
Rysunek 3. Profil toksyczności sercowo-naczyniowej związana z terapią deprivacji androgenów.....	54

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMIT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMIT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego, Opracowanie analityczne AOTMiT nr WS.4320.1.2019, Warszawa 2019
ASCO 2018	Morris M., Rumble R., Basch E. I in. Optimizing anticancer therapy in metastatic non-castrate prostate cancer: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. J Clin Oncol 2018; 36: 1521-39
Attard 2018	Attard G., Saad F., Tombal B., i in. Association between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC) : Results from the PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl
Bencina 2023	Bencina G., Petrova E., Sönmez D., i in., HTA and Reimbursement Status of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treatments in Europe: A Patient Access Landscape Review, J Health Econ Outcomes Res. 2023;10(1):102-110
BIA Xtandi™	Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2024
Caetano 2023	Caetano Dos Santos F.L., Wojciechowska U., Michalek I.M., Didkowska J., Progress in cancer survival across last two decades: A nationwide study of over 1.2 million Polish patients diagnosed with the most common cancers. Cancer Epidemiol. 2022; 78:102147
Carioli 2020	Carioli G., Bertuccio P., Boffetta P. i in., European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer, Ann Oncol. 2020; 31(5):650-658
Carlsson 2020	Carlsson S., Vickers A. Screening for Prostate Cancer. Med Clin N Am-(2020)
Cattrini 2019	Cattrini C., Castro E., Lozano R. i in. Current treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cancers (Basel) 2019 ; 11(9) : 1355
CDiBER 2018	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018
ChPL Apo-Flutam®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Flutam® https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Apo_Flutam_tabl_powl_250_mg.pdf (data dostępu: 30.06.2023 r.)
ChPL Zytiga®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.06.2023 r.)
ChPL Erleada®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.06.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Bicalutamide Polpharma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bicalutamide Polpharma® https://www.polfawarszawa.pl/products/chpl/smpc-bicalutamide-polpharma-50-mg-2016-09pl.pdf (data dostępu: 30.06.2023 r.)
ChPL Diphereline SR®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diphereline SR®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Diphereline_SR_11_25_mg_prosz_rozp_sporz_zaw_przed_uwaln_wstrzyk_11_25mg.pdf (data dostępu : 30.06.2023 r.)
ChPL Docetaksel-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaksel-Ebewe®, https://baza-lekow.com.pl/download/docetaxel-ebewe-lek-ulotka-chpl-opinie-dawkowanie-charakterystyka/ (data dostępu : 30.06.2023 r.)
ChPL Eligard®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eligard®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Eligard_pro_i_roz_do_spo_roz_do_wstrzy_22_5.pdf (data dostępu : 30.06.2023 r.)
ChPL Firmagon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Firmagon®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Firmagon_80_120.pdf (data dostępu : 30.06.2023 r.)
ChPL Reseligo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Reseligo®, http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Reseligo_3_6mg_implant.pdf (data dostępu : 30.06.2023 r.)
ChPL Xofigo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu : 30.06.2023 r.)
ChPL Xtandi™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu : 30.06.2023 r.)
CP 2022	California Protons, Etapy raka prostaty, https://www.californiaprotons.com/pl/prostate-cancer/stages-grades/ (data dostępu 23.06.2023 r.)
Crawford 2020	Crawford E., Andriole G., Freedland S. i in. Evolving understanding and categorization of prostate cancer: preventing progression to metastatic castration-resistant prostate cancer: RADAR IV. The Canadian Journal of Urology 2020; 27(5): 10352-62
Czech 2021	Czech A.K., Leczenie chorych na hormonowrażliwego raka stercza z przerzutami (mHSPC), Kontrowersje w Urologii i Uroonkologii Wydawnictwa Termedia, https://www.termedia.pl/onkologia/Lek-Anna-Czech-o-hormonowrazliwym-raku-stercza-z-przerzutami-,44603.html , (data dostępu: 29.06.2023 r.)
Downing 2019	Downing A., Wright P., Hounsoms L. i in. Quality of life in men living with advanced and localised prostate cancer in the UK: a population-based study. Lancet Oncology, 20 (3). pp. 436-447
ESMO 2023a	https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-evaluation-forms (data dostępu: 27.06.2023 r.)
ESMO 2020	Parker C., Castro E., Fizazi K. I in. Prostate cancer: ESMO Clinical practise guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology 2020; 31(9):1119-1134
Francini 2018	Francini E., Gray K.P., Xie W. i in., Time of Metastatic Disease Presentation and Volume of Disease are Prognostic for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC), Prostate 2018, 78(12):889-895

Referencja	Opis bibliograficzny
Hallabi 2022	Halabi S., Roy A., Rydzewska L., i in., Assessing intermediate clinical endpoints (ICE) as potential surrogates for overall survival (OS) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC), <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2022 40(16_suppl):5006-5006
Hall 2019	Hall F., de Freltas H.M., Kerr C. i in., Estimating utilities/disutilities for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and treatment-related adverse events, <i>Quality of Life Research</i> 2019, 28:1191-1199
Higgins 2022	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (2022)</i> . Cochrane, 2022. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 30.06.2023 r.)
HTAR-HTAA 2020	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych -onkologia i hematookologia, HTARegistry, Kraków 2020
Hussain 2009	Hussain M., Goldman B., Tangen C., i in. Prostate-Specific Antigen Progression Predicts Overall Survival in Patients With Metastatic Prostate Cancer: Data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916. <i>J Clin Oncol</i> 2009; 27:2450-2456
Imber 2020	Imber B., Varghese M., Ehdaie B., Gorovets D. Financial toxicity associated with treatment of localized prostate cancer. Springer Nature Limited <i>Nature Reviews. Urology</i> 2019
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 30.06.2023 r.)
Kokorovic 2021	Kokorovic A., So A., Serag H., i in. Canadian Urological Association guideline on androgen deprivation therapy: Adverse events and management strategies – Executive summary. <i>Can Urol Assoc J</i> 2021;15(6):159-61
KRN 2023	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/ (data dostępu: 30.06.2023 r.)
Kyriakopoulos 2018	Kyriakopoulos C., Chen Y.-H., Carducci M. A. i in. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2018; 36: 1080-1087
Li 2018	Li S., Ding Z., Lin J., i in. Prostate-specific antigen (PSA) measurements' association with metastasis and mortality in patients with nmCRPC (non-metastatic castration resistant prostate cancer). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36, no.16_suppl. May 2018. 5043-5043
Mottet 2014	Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. <i>European Association of Urology guidelines on prostate cancer</i> . 2014.
Ng 2020	Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. <i>Oncol Ther</i> . 2020 Dec;8(2):209-230. doi: 10.1007/s40487-020-00119-z.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
PDQ® 2023	Prostate Cancer Screening (PDQ®) – Health Professionam Version. PDQ screening and prevention editorial board. Published online: May 22, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65945/ (data dostępu : 18.07.2023)

Referencja	Opis bibliograficzny
Płużański 2014	Płużański A., Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1, NOWOTWORY Journal of Oncology 2014, 64(4) : 331–335
PTU 2019	Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Urologiczne 2019
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Skiba 2015	Skiba R, Syryło T., Ząbkowski T. Diagnostyka i leczenie raka stercza u mężczyzn w podeszłym wieku. <i>Pediatr Med Rodz</i> 2015; 11(1): 39-47
Smith 2019	Smith-Palmer J., Takizawa C., Valentine W. Literature review of the burden of prostatecancer in Germany, France, the United Kingdom and Canada. <i>BMC Urology</i> (2019) 19:19
Szczeklik 2020	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
Trząski 2023	Trząski M., Wyszyńska B., Panowie, nie wstydźcie się! Badanie prostaty może uratować Wam życie!, Stowarzyszenie Mężczyzn z Chorobami Prostaty „Gladiator” im. prof. Tadeusza Koszarowskiego, http://gladiator-prostata.pl/panowie-nie-wstydzcie-sie-badanie-prostaty-moze-uratowac-wam-zycie/ (data dostępu: 21.08.2023)
Tsao 2020	Tsao P.A., Caram M.E.V., Factors to Guide Treatment Selection for Hormone-Sensitive Metastatic Prostate Cancer, <i>Cancer J</i> 2020, 26:76-82
UICC 2017	Union for International Cancer Control. Annual report 2017. https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/UICC-2017-Annual-Report-0618_FA.pdf (data dostępu : 30.06.2023 r.)
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Van Poppel 2020	Van Poppel H., Abrahamsson P., Considerations for the use of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in patients with prostate cancer. <i>International Journal of Urology</i> (2020)27, 830--837
Wardecki 2022	Wardecki D., Dołowy M. Rak prostaty – aktualne możliwości terapeutyczne. <i>Farm Pol</i> , 2022, 78 (5): 268–276
Wojciechowska 2022	Wojciechowska U., Barańska K., Michałek I., i in., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku</i> , Narodowy Instytut Onkologii i Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2022
Wysocki 2017	Wysocki W. Rak prostaty. <i>Medycyna praktyczna</i> https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/100849,rak-gruczolu-krokowego (data dostępu: 30.06.2023 r.)
Zaręba 2016	Zaręba I., Stelmaszewska J., Siemionow K. i in. Jakość życia pacjentów ze stwierdzonym rakiem prostaty. <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> 2016; 4(49)
Zarządzenie 1/2022/DSOZ	Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

Referencja	Opis bibliograficzny
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AOTMiT RP 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 46/2022 z dnia 23 maja 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)”, Warszawa 2022
AOTMiT SRP 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2022 z dnia 23 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Xtandi (enzalutamidum) w ramach programu lekowego „Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)”, Warszawa 2022
ASCO 2023	Virgo K.S., Rumble R.B., Talcott J., Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update, American Society of Clinical Oncology 2023, J Clin Oncol 00: 1-5
AUA SUO 2023	Lowrance W., Breau R., Chou R. i in. Advanced prostate cancer: AUA/SUO Guideline 2023, American Urological Association Education and Research, Inc.® 2023
CADTH 2020	The CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION - Enzalutamide (XTANDI), CADTH 2020
EAU 2023	Mottet N., Cornford P., van der Bergh R.C.N., i in., EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer, European Association of Urology 2023
ESMO 2023	Fizazi K., Gillessen S., Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents, Annals of oncology 2023; 34(6):P557-563
G-BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Enzalutamide (new therapeutic indication: prostate cancer, metastatic, hormone-sensitive, combination with androgen deprivation therapy) https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8038/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_TrG_EN.pdf (data dostępu: 31.03.2022)
HAS 2021	Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY, enzalutamide XTANDI 40 mg film-coated tablets, HAS Medical and Economic Evaluation and Public Health Division 2021
HAS 2023	Haute Autorité de Santé, XTANDI (enzalutamide) - Cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC), https://www.has-sante.fr/jcms/p_3420592/fr/xtandi-enzalutamide-cancer-de-la-prostate-metastatique-hormonosensible-mhspc (data dostępu: 29.06.2023)
IQWiG 2021	IQWiG, Enzalutamide (prostate cancer) – Benefit assessment according to §35a, Social Code Book V, 2021
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer Version 1.2023, 2023
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence, Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer, https://www.nice.org.uk/guidance/ta712/documents/final-appraisal-determination-document (data dostępu: 31.03.2022)

Referencja	Opis bibliograficzny
PTOK 2023	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego – stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 2023
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium enzalutamide 40mg film-coated tablets (Xtandi®) https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6666/enzalutamide-xtandi-final-jan-2022-for-website.pdf (data dostępu: 31.03.2022)