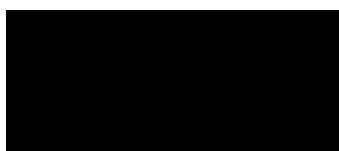




**OLAPARYB (PRODUKT LECZNICZY LYNPARZA®)  
W SKOJARZENIU Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM  
LUB PREDNIZOLONEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW  
Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ  
RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO,  
U KTÓRYCH CHEMIOTERAPIA NIE JEST WSKAZANA KLINICZNIE**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, kwiecień 2023 (aktualizacja: styczeń 2024) [uzupełnienie maj 2024]

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</b>		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	<b>AstraZeneca Pharma Poland Sp. z.o.o. ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa</b>		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA.....	16
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ROZWOJU RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO – INFORMACJE OGÓLNE.....	18
2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO – PODSTAWOWE INFORMACJE .....	18
2.4. ROKOWANIE W RAKU GRUCZOŁU KROKOWEGO .....	18
2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO .....	20
2.6. EPIDEMIOLOGIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	23
2.7. METODY LECZENIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO.....	33
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	38
2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO OPORNEGO NA KASTRACJĘ .....	51
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	52
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	59
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU .....	59
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE).....	62
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW .....	65
6.1. OLAPARYB I KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI .....	65
6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH .....	68
7. BIBLIOGRAFIA.....	76
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW.....	83
9. ANEKS .....	85
9.1. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ROZWOJU RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE .....	85
9.2. OBJAWY ORAZ PRZEBIEG RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE .....	85
9.3. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNANIE RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE.....	87
9.4. OGÓLNE MOŻLIWOŚCI LECZENIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO.....	90
9.5. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH .....	93
10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH” .....	111

**INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO**

<b>Akronim</b>	<b>Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)</b>
<b>177Lu-PSMA-617</b>	Antygen błonowy swoisty dla prostaty znakowany lutetem-177
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AR</b>	ang. <i>androgen receptor</i> ; Receptor androgenowy
<b>ASCO</b>	ang. American Society of Clinical Oncology; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>ASW</b>	ang. Age Standardized World; Współczynnik standaryzowany względem wieku w populacji światowej
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BRCA</b>	ang. <i>Breast cancer susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
<b>BRCA1</b>	ang. <i>Breast cancer type 1 susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi typu I
<b>BRCA2</b>	ang. <i>Breast cancer type 2 susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi typu II
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	ang. <i>complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
<b>CRPC</b>	ang. <i>Castration-resistant prostate cancer</i> ; Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację
<b>EBM</b>	ang. Evidence Based Medicine; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>ECOG (skala/klasyfikacja)</b>	ang. Eastern Cooperative Oncology Group; Skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
<b>FACT</b>	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> ; Kwestionariusz do oceny wydolności funkcjonalnej pacjentów z chorobą nowotworową
<b>FACIT</b>	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> ; Kwestionariusz do oceny wydolności funkcjonalnej pacjentów z chorobą przewlekłą
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>GnRH</b>	Gonadoliberyna
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HR</b>	ang. hazard ratio; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
<b>HRD</b>	ang. <i>Homologous recombination deficiency</i> ; Zaburzenia/niedobór procesu rekombinacji homologicznej
<b>HRR</b>	ang. homologous recombination repair; Naprawa podwójnych pęknięć DNA metodą rekombinacji homologicznej
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
<b>ISUP</b>	ang. <i>International Society for Urological Pathology</i>
<b>LH</b>	Hormon luteinizujący (lutropina)
<b>mCRPC</b>	ang. <i>Metastatic castration-resistant prostate cancer</i> ; Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHA</b>	ang. <i>New hormonal agents</i> ; Leki hormonalne nowej generacji
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>OS</b>	ang. <i>overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
<b>PARP</b>	ang. <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i> ; Polimeraza poli-ADP-rybozy
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>PFS</b>	ang. <i>progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
<b>PICO</b>	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PR</b>	ang. <i>partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
<b>PSA</b>	ang. <i>Prostate-specific antigen</i> ; Antygen gruczołu krokowego (swoisty antygen sterczowy)
<b>PSMA</b>	ang. <i>prostate-specific membrane antigen</i> ; Antygen błonowy swoisty dla prostaty
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QoL</b>	ang. <i>quality of life</i> ; Jakość życia
<b>Ra-223</b>	Rad-223
<b>RECIST</b>	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
<b>RK</b>	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>rPFS</b>	Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby lub zgonu
<b>SD</b>	ang. <i>stable disease</i> ; Stabilna choroba
<b>SEER</b>	ang. <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> ; Amerykańska baza danych epidemiologicznych
<b>SEOM</b>	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>Technologia (interwencja) wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
<b>TFST</b>	ang. <i>time to first subsequent therapy</i> ; Czas do pierwszej kolejnej terapii;
<b>USG</b>	Badanie ultrasonograficzne

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania olaparybu (produkt leczniczy Lynparza<sup>®</sup>, tabletki powlekane [1]), stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza<sup>®</sup> (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg), stosowanego z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w rozpatrywanym wskazaniu w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.56 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)” [2].

### PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie; wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem zarejestrowanym;

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza<sup>®</sup>) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [1];

**(C) komparator** (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi:

- abirateron stosowany z prednizonem lub prednizolonem (w tym placebo dodane do terapii abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem) – komparator podstawowy;
- enzalutamid – komparator dodatkowy.

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia, profilu bezpieczeństwa.

### PODSUMOWANIE DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Rak gruczołu krokowego (zwany inaczej rakiem prostaty, rakiem stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego [4]. Nowotwór ten wykazuje zależność hormonalną, co oznacza, że do jego rozwoju przyczynia się testosteron, a dokładnie dihydrotestosteron.

Rak gruczołu krokowego we wczesnej fazie wzrostu jest praktycznie bezobjawowy, co utrudnia rozpoznanie. Początkowo nowotwór zlokalizowany jest w obrębie samego gruczołu, w dalszych etapach zajęcia mogą ulec pęcherzyki nasienne, szyja oraz trójkąt pęcherza moczowego i ujścia moczowodów. Do częstych objawów raka gruczołu krokowego należą między innymi: problemy z oddawaniem moczu, dolegliwości bólowe w obrębie miednicy czy zaburzenia erekcji. W miarę dalszego rozwoju raka mogą występować przerzuty w węzłach chłonnych (a także przerzuty odległe (zazwyczaj w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie) [9], [10]).

W trakcie długotrwałego leczenia hormonalnego uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej **zwykle rozwija się rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *castration-resistant prostate cancer; CRPC*)**. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi  $<50$  ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego (ang. *prostate-specific antigen; PSA*) z 1-tygodniową przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o  $>50\%$  ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA  $>2$  ng/ml lub
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) [3], [4], [8].

#### Rokowanie w raku gruczołu krokowego i jakość życia pacjentów

Szacuje się, że w ciągu 5 lat od rozpoznania u 10-20% pacjentów rozwinię się rak gruczołu krokowego oporny na kastrację [16], [17], [19]. Rokowanie w tej grupie chorych jest szczególnie niekorzystne i pomimo wprowadzenia nowych opcji leczenia (w tym nowych leków hormonalnych) **u pacjentów z przerzutowym CRPC (mCRPC) otrzymujących leczenie pierwszej linii mediana rzeczywistego czasu do progresji wynosi tylko 9,6, 10,3 i 7,6 miesiąca odpowiednio dla pacjentów leczonych abirateronem, enzalutamidem i docetakselem** [21]. Biorąc pod uwagę, że **tylko 49% osób otrzymujących terapię pierwszego rzutu przedłużającą przeżycie** (abirateron, enzalutamid, docetaksel, kabazytaksel, sipuleucel-T i rad-223) **kontynuuje leczenie w ramach drugiej linii po progresji, a tylko 43% otrzymuje terapię trzeciej linii** [22] **istnieje wyraźna, niezaspokojona potrzeba jak najwcześniejszego wdrożenia najskuteczniejszego dostępnego leczenia**. Pacjenci, którzy pozostają dłużej na jednej linii terapii mają dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu z tymi, którzy szybko muszą zmieniać terapię [24]. Dodatkowo **korzyści z leczenia maleją z każdą kolejną linią terapii, co wskazuje na konieczność intensyfikacji terapii na wczesnym etapie leczenia pacjentów z mCRPC** [23].

**Diagnoza raka gruczołu krokowego stanowi duże obciążenie psychiczne zarówno dla pacjentów jak i ich najbliższego otoczenia**. Problemy natury fizycznej wynikające z objawów chorobowych oraz będące następstwami zastosowanego leczenia, które wiążą się z licznymi działaniami niepożądanymi, przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często uniemożliwiając pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych. **Istotne jest zatem poszukiwanie terapii o lepszej skuteczności i tolerancji w stosunku do obecnie stosowanych oraz nieobniżających jakości życia**.

#### Epidemiologia raka gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego (C61 – nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) **jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce**, w 2020 roku odpowiadającym za 19,6% zachorowań w tej grupie (14 244 przypadki w 2020 roku, współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku w populacji światowej (ASW): 38,7/100 000 osób, współczynnik zapadalności standaryzowany względem populacji europejskiej z 2013 roku: 91,7/100 000 osób), **stanowiąc drugą, po raku płuca przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce** [45], [47]. W ciągu ostatnich 20 lat notowany jest sukcesywny wzrost rozpoznania raka gruczołu krokowego. Zgodnie z raportem Fundacji „Eksperci dla Zdrowia”, w Polsce w 2017 roku liczba pacjentów z tym nowotworem złośliwym wynosiła ponad 118 tys. chorych [47], z kolei na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [48], [49], liczba pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (C61) w 2021 roku wynosiła 150 374 chorych.

Wraz ze wzrostem liczby zachorowań i wprowadzenia nowych opcji leczenia, w 2022 roku liczba pacjentów leczonych dowolnym lekiem w programie lekowym B.56 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)”, na podstawie danych z Uchwały Rady NFZ, wynosiła 5 135, zatem była niemal 4-krotnie wyższa niż w roku 2017 [43].

Zwiększająca się zapadalność na raka prostaty stanowi narastający problem zdrowotny zarówno w Polsce jak i w Unii Europejskiej.

**Nowotwór ten generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne jak i ekonomiczne, co wynika przede wszystkim z wysokiego ryzyka przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy czy niepełnosprawności chorych, a także z wysokich kosztów terapii. Szczególnie wysokie koszty generuje przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego.**



#### Metody leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację i niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z wnioskowanym wskazaniem

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego uzależnione jest między innymi od stopnia zaawansowania choroby, stopnia sprawności, chorób współistniejących, preferencji lekarza/pacjenta oraz od wrażliwości na terapię hormonalną [9], [11], [63].

W leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej rekomendują:

- nowe leki hormonalne (ang. *new hormonal agents*): abirateron [11], [13], [19], [53], [54], [55], [58] lub enzalutamid [11], [13], [19], [53], [54], [55], [58] w przypadku pacjentów bez objawów lub z łagodnymi objawami mCRPC [53]-[13];
- rad-223 [11], [13], [19], [53], [54], [55], [58] dla pacjentów z przerzutami do kości, bez przerzutów do narządów trzewnych;
- docetaksel [11], [13], [19], [53], [54], [55], [56], [58];
- kabazytaksel [11], [13], [19], [53], [54], [55], [58] (zazwyczaj po docetakselu);
- sipuleucel-T [11], [19], [58];
- karboplatynę [19];
- olaparyb w monoterapii po zastosowaniu nowych leków hormonalnych, u pacjentów z mCRPC z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 lub genów związanych z procesem naprawy DNA metodą rekombinacji homologicznego (HRR) [13], [19], [53], [54], [55];
- antygen błonowy swoisty dla prostaty znakowany lutetem-177 (177Lu-PSMA-617) u mężczyzn z rakiem z ekspresją PSMA (ang. *prostate-specific membrane antigen*) w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)-PSMA i bez ekspresji PSMA [13], [53], [55].

Optymalna kolejność stosowania lub kombinacja ww. opcji terapeutycznych (abirateronu, enzalutamidu, radu-223, docetakselu i kabazytakselu, sipuleucelu-T) jest nadal nieznaną, a leczenie raka gruczołu krokowego, a szczególnie raka opornego na kastrację, stanowi nadal wyzwanie dla współczesnej medycyny.

**Pomimo wprowadzenia w ciągu ostatnich lat w Polsce istotnych zmian w leczeniu i refundacji rozpatrywanej jednostki chorobowej, wciąż pozostaje wiele niezaspokojonych potrzeb w tym obszarze odnośnie opracowywania i wprowadzenia do lecznictwa skutecznych terapii dających możliwość długofalowego utrzymania odpowiedzi na leczenie przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu na jakość życia, w sytuacji, gdy całkowite wyleczenie choroby jest niemożliwe [59]. Wczesne wdrożenie najskuteczniejszego dostępnego leczenia już od pierwszej linii leczenia pozwoliłoby zmaksymalizować korzyści dla pacjenta. Ponadto z uwagi na liczne działania niepożądane dostępnych opcji terapeutycznych istnieje potrzeba dostępu do terapii o niskiej toksyczności, która nie powodowałaby pogorszenia stanu sprawności i konieczności dodatkowych terapii/wizyt w placówkach służby zdrowia, co pozwoliłoby na zmniejszenie obciążenia ekonomicznego płatnika publicznego a także umożliwiłoby poprawę komfortu życia pacjenta i jego opiekunów. Należy zaznaczyć, że od czasu rejestracji nowych leków hormonalnych (NHA) ponad 10 lat temu, nie pojawiły się nowe opcje terapeutyczne w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Najnowszą zarejestrowaną strategią terapii jest skojarzenie inhibitora poli-ADP-rybozy (PARP) i NHA.**

#### Interwencja wnioskowana

Ocenianą interwencją wnioskowaną stanowi podanie olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®), w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w postaci tabletek powlekanych w dawce: 100 mg, 150 mg [1].

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami lub nowymi lekami hormonalnymi (np. abirateronem) [1]. Synergistyczny efekt stosowania olaparybu i abirateronu (NHA) opiera się na wzajemnej interakcji z wykorzystaniem dwóch mechanizmów działania farmakologicznego. W pierwszym z nich inhibitor PARP wzmacnia aktywność nowych leków hormonalnych poprzez deregulację ścieżki receptora androgenowego (AR), w drugim natomiast NHA indukuje

niedobór HRR (naprawy podwójnych pęknięć DNA drogą rekombinacji homologicznej), wzmacniając tym samym działanie inhibitora PARP. Olaparyb został zarejestrowany w Unii Europejskiej jako pierwszy lek do stosowania w skojarzeniu z nowymi lekami hormonalnymi, w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Eksperti kliniczni brytyjskiej agencji NICE i zewnętrznej grupy oceniającej (EAG) zgodzili się, że mechanizm działania olaparybu jest inny w przypadku skojarzenia z nowymi lekami hormonalnymi, niż w przypadku stosowania samego olaparybu. Dzieje się tak, ponieważ połączenie to powoduje interakcję między szlakiem receptora androgenowego a szlakiem naprawy DNA; oznacza to, że nowe leki hormonalne mogą nasilać działanie olaparybu w nowotworach bez mutacji BRCA, a olaparyb może zwiększać skuteczność nowych leków hormonalnych. Eksperti reprezentujący organizację Prostate Cancer UK, jak również eksperci kliniczni potwierdzają, że osoby bez mutacji BRCA, w tym osoby z mutacjami HRR innymi niż BRCA, również odnoszą istotne korzyści z leczenia olaparybem i abirateronem [146].

Efektywność kliniczną stosowania olaparybu (w skojarzeniu z abirateronem) w populacji pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego oceniano w randomizowanym podwójnie zaślepionym badaniu III fazy o akronimie **PROpel, o wysokiej jakości metodologicznej, stanowiącym podstawę rejestracji olaparybu we wnioskowanym wskazaniu** [1], [72].

Wykazano, że stosowanie olaparybu w terapii skojarzonej z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem) w populacji pacjentów z przerzutowym CRPC, w porównaniu z placebo stosowanym z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem) wiąże się z:

- **istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) w ocenie badacza** [mediana rPFS: 24,8 miesiące w grupie badanej vs 16,6 miesięcy w grupie kontrolnej]; redukcja ryzyka radiologicznej progresji choroby lub zgonu w wyniku stosowania olaparybu wynosiła 34% [HR=0,66; 95% CI: 0,54; 0,81; p<0,0001];
- **istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) w centralnej ocenie radiologicznej przeprowadzonej przez zamaskowanych, niezależnych ekspertów** [mediana rPFS: 27,6 miesiące w grupie badanej vs 16,4 miesięcy w grupie kontrolnej]; redukcja ryzyka radiologicznej progresji choroby lub zgonu w wyniku stosowania olaparybu wynosiła 39% [HR=0,61; 95% CI: 0,49; 0,74; p<0,0001];
- **istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej** [mediana: 24,8 miesiące w grupie badanej vs 16,6 miesięcy w grupie kontrolnej]; redukcja ryzyka pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej w wyniku stosowania olaparybu wynosiła 26% [HR=0,74; 95% CI: 0,61; 0,90; p<0,05];
- **istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby lub zgonu** [mediana: 24,8 miesiące w grupie badanej vs 16,6 miesięcy w grupie kontrolnej]; redukcja ryzyka radiologicznej progresji choroby lub zgonu w wyniku stosowania olaparybu wynosiła 31% [HR=0,69; 95% CI: 0,59; 0,94; p<0,05];
- **istotnie statystycznie większą szansą na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie;**
- **nieistotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu** w czasie analizy pośredniej (dojrzałość danych: 40%) o 17% [HR=0,83; 95% CI: 0,66; 1,03; p=0,1126] oraz finalnej (dojrzałość danych 47,9%) o 19% [HR=0,81; 95% CI: 0,67; 1,00, p=0,544] [1], [72], [80].

Istotnie statystycznie i/lub klinicznie wydłużenie rPFS było obserwowane we wszystkich subpopulacjach, w tym bez względu na status mutacji HRR, w tym BRCA [1], [72].

Ponadto korzyści kliniczne z zastosowania olaparybu uzyskano bez istotnego statystycznie i klinicznie pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianej w kwestionariuszu *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Cancer* (FACT-P) [72]. Profil bezpieczeństwa olaparybu i abirateronu był zgodny ze znanymi dotychczas profilami bezpieczeństwa poszczególnych leków. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w ramieniu leczonym olaparybem i abirateronem były: niedokrwistość, zmęczenie/osłabienie i nudności [1], [72].

#### Wybór komparatora dla olaparybu w rozpatrywanym wskazaniu

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej, za odpowiednie komparatory do porównania z produktem leczniczym Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane), stosowanym w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w ramach leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie wybrano:

- abirateron stosowany z prednizonem lub prednizolonem (w tym placebo dodane do terapii abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem) – jako komparator podstawowy;
- enzalutamid – jako komparator dodatkowy.

#### Rekomendacje finansowe dla olaparybu we wnioskowanym wskazaniu

Olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem i prednizolonem jak dotychczas nie był poddany ocenie przez polską Agencję Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w rozpatrywanym wskazaniu, tj. w populacji w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Dotychczas (styczeń 2024) **brytyjska agencja NICE [105], francuska HAS [120] oraz niemiecka G-BA [140] wydały pozytywne rekomendacje odnośnie finansowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem w rozpatrywanym wskazaniu**. Kanadyjska agencja CADTH [101] oraz szkocka SMC [110] prowadzą ocenę olaparybu stosowanego w połączeniu z abirateronem i/lub prednizonem, w leczeniu raka gruczołu krokowego, przerzutowego, opornego na kastrację, gdy chemioterapia jest niewskazana klinicznie; wydanie finalnej rekomendacji w tym zakresie jest spodziewane w na początku 2024 roku. Z kolei walijska agencja AWMSG nie przeprowadza własnej oceny [115], z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [105]. Jedynie australijska agencja PBAC nie zaleciła finansowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z mCRPC z wariantami patogennymi BRCA1/BRCA2, którzy nie byli wcześniej leczeni nowymi lekami hormonalnymi, co wynikało z faktu, że złożony wniosek dotyczył jedynie subpopulacji z mutacjami BRCA (a więc węższej od zarejestrowanej przez EMA), dla której wyniki kliniczne pochodziły z analiz post-hoc, uwzględniających niewielką liczbę pacjentów [130].

**Podsumowując, wraz z kolejnymi nawrotami raka gruczołu krokowego, z czasem wyczerpują się opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w kolejnych liniach leczenia oraz zmniejszają się możliwości osiągnięcia zadowalającej na nie odpowiedzi. Osiągnięcie i utrzymanie długoterminowej remisji choroby jest więc kluczową, niezaspokojoną potrzebą pacjentów. Terapia skojarzona olaparybem z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem) stosowanym w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację, w porównaniu z placebo stosowanym w skojarzeniu z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem):**

- **wiąże się ze wzrostem skuteczności poprzez istotne wydłużenie czasu przeżycia bez radiologicznej progresji choroby (zarówno w ocenie badacza jak i niezależnych, zamaskowanych ekspertów), czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej oraz czasu do drugiej progresji choroby a także z trendem dotyczącym wydłużenia przeżycia całkowitego;**
- **cechuje się akceptowalną toksycznością - bezpieczeństwo i tolerancja terapii olaparybem wraz z abirateronem są zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa tych poszczególnych leków;**
- **powoduje wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby i nie wiąże się z pogorszeniem jakości życia warunkowanej stanem zdrowia.**

**Biorąc pod uwagę, że zapewnienie skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii na jak najwcześniejszym etapie leczenia może potencjalnie prowadzić do największych długoterminowych korzyści dla pacjentów, umożliwienie pacjentom z analizowanej grupy terapii olaparybem pozwoliłoby na poprawienie wyników leczenia odnośnie przeżycia.**

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane [1]) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg), stosowanego z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w rozpatrywanym wskazaniu w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.56 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)” [2].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków działań analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór najbardziej odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania olaparybu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (tabletki powlekane).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Lynparza®, olaparyb w formie tabletek powlekanych) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm działania i efekty działania leku),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,

- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących olaparybu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM







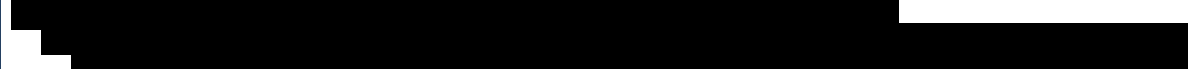
Olaparyb w postaci tabletek jest aktualnie (styczeń 2024) refundowany w Polsce w ramach [3]:

- programu lekowego B.50 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA JAJNIKA, RAKA JAJOWODU LUB RAKA OTRZEWNEJ (ICD-10: C56, C57, C48)”, w poniższych wskazaniach:
  - w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym chorych na nowo zdiagnozowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*;
  - w terapii skojarzonej z bewacyzumabem - w leczeniu podtrzymującym chorych na nowo zdiagnozowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD), bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji;
  - w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z obecnością mutacji patogennej lub prawdopodobnie patogennej w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej);
- programu lekowego B.56 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)”, w monoterapii (za wyjątkiem leczenia skojarzonego z analogiem lub antagonistą LHRH) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, z obecnością patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*;
- programu lekowego B.85 „LECZENIE PACJENTÓW Z GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI (ICD-10: C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.6, C25.7, C25.8, C25.9), w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego, w leczeniu gruczolaka trzustki, w przypadku chorych w stadium rozsiewu poddanych chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny lub u chorych w stadium miejscowego zaawansowania nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego, ale poddanych chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, z obecnością patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji dziedzicznej w genach *BRCA1* i/lub w *BRCA2* potwierdzonej w badaniu NGS (ang. *Next Generation Sequencing*);
- programu lekowego B.9.FM „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)”:
  - w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinalnymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową;
  - w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach *BRCA1/2*, po

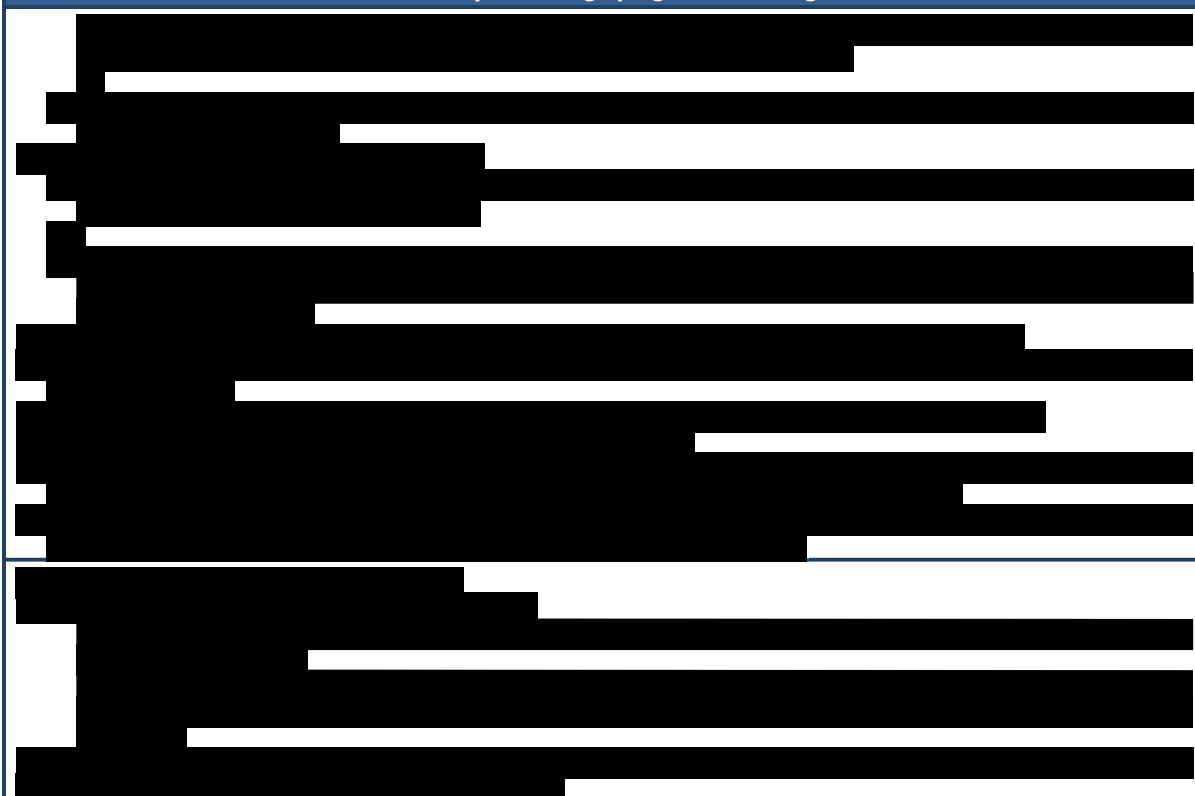
uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksoidu i 1 linii chemioterapii paliatywnej).

Wskazanie rozpatrywane w ramach APD stanowi rozszerzenie dotychczas refundowanego wskazania dotyczącego pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego o nową subpopulację chorych, tj. u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie i niezależnie od statusu mutacji BRCA1/2. Poniżej przedstawiono proponowaną modyfikację programu lekowego B.56 o kryteria włączenia i wykluczenia, uwzględniające wnioskowaną populację pacjentów.


**Tabela 1. Kryteria włączenia do zmodyfikowanego programu lekowego B.56, z uwzględnieniem rozpatrywanego wskazania dla olaparybu [2].**

<b>Proponowane rozszerzone kryteria włączenia/wykluczenia dla olaparybu w raku gruczołu krokowego, w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.56</b>	
	
	
	
	
	
	
	

**Proponowane rozszerzone kryteria włączenia/wykluczenia dla olaparybu w raku gruczołu krokowego, w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.56**



\*kryteria obowiązujące również dla innych leków refundowanych w ramach programu lekowego.

**Należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie dla olaparybu w leczeniu skojarzonym z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem odpowiada w zarejestrowanemu wskazaniu odnoszącemu się do leczenia pacjentów z przerzutowym CRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.** 

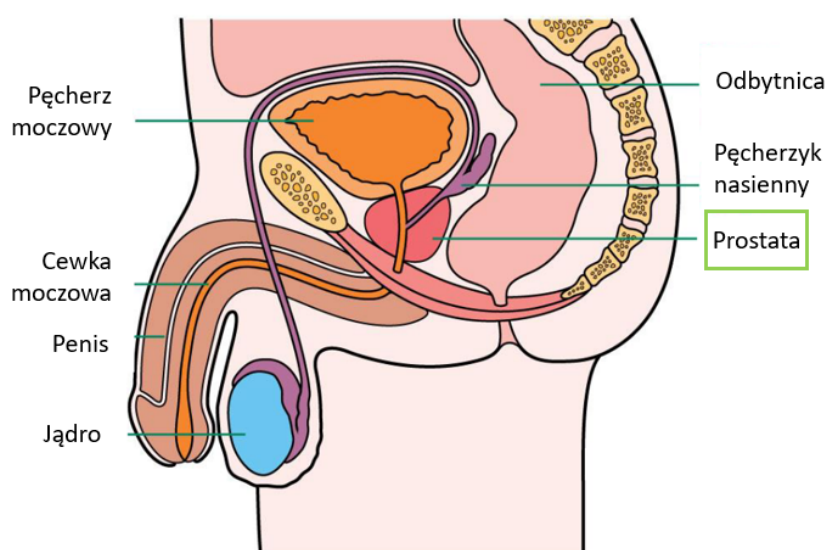


**Z uwagi na fakt, że rak prostaty występuje jedynie u mężczyzn, w niniejszej analizie problemu decyzyjnego wszelkie sformułowania dotyczące pacjentów i chorych, odnoszą się w praktyce do mężczyzn.**

## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Rak gruczołu krokowego (inaczej: rak prostaty, rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego [4].

**Gruczoł krokowy (stercz)** jest narządem kształtem i wielkością przypominającym kasztana, położonym w miednicy, poniżej pęcherza moczowego. Przez jego miąższ przebiega część sterczowa cewki moczowej, z kolei tylna część gruczołu krokowego przylega bezpośrednio do odbytnicy [5] (Rysunek 1).



**Rysunek 1. Lokalizacja anatomiczna gruczołu krokowego (prostaty) na podstawie referencji [6].**

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) klasyfikuje nowotwory złośliwe gruczołu krokowego pod kodem ICD-10 C61 [7].

W oparciu o wynik badania histopatologicznego WHO definiuje pięć postaci nowotworu gruczołu krokowego, opisanych w poniższej tabeli.



**Tabela 2. Klasyfikacja histopatologiczna nowotworów gruczołu krokowego według WHO [8].**

Typ nowotworu	Podtyp
<b>Nowotwór gruczołowy</b>	rak gruczołowy (gruczolakorak) zrazikowy
	rak wewnątrzprzewodowy
	rak gruczołowy (gruczolakorak) przewodowy
<b>Rak urotelialny</b>	-
<b>Nowotwory płaskonabłonkowe</b>	rak gruczołowo-płaskonabłonkowy
	rak płaskonabłonkowy
<b>Nowotwory podstawnokomórkowe</b>	-
<b>Guz neuroendokrynnny</b>	gruczolakorak z różnicowaniem neuroendokrynnym
	drobnokomórkowy rak neuroendokrynnny
	wielokomórkowy rak neuroendokrynnny

Gruczolakorak jest najczęstszym typem histologicznym raka prostaty (95% przypadków), a inne typy histologiczne, w tym np. drobnokomórkowy rak neuroendokrynnny, stanowią około 1% [9], [54].

Drugą formą klasyfikacji raka prostaty jest podział ze względu na etap rozwoju choroby według wrażliwości na kastrację:

- hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (CSPC/HSPC, ang. *Castration-Sensitive Prostate Cancer/ Hormone-Sensitive Prostate Cancer*) - termin odnosi się do pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii hormonalnej lub odpowiedź na leczenie hormonalne utrzymywała się (tj. nie stwierdzono u nich klinicznej, radiologicznej progresji choroby lub wzrostu PSA  $\geq 2,0$  ng/ml powyżej nadir); termin ten jest szerszy, uwzględnia również pacjentów castration-naive;
- hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (CNPC, ang. *Castration-Naive Prostate Cancer*) - odnosi się do pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii hormonalnej;
- **rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *castration-resistant prostate cancer; CRPC*)**, to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi  $< 50$  ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:
  - wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego (ang. *prostate-specific antigen; PSA*) z 1-tygodniową przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o  $> 50\%$  ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA  $> 2$  ng/ml lub
  - badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) [3], [4], [8].

Definicje podziału na poszczególne etapy choroby są jednakże uzależnione od źródła.

## **2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ROZWOJU RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO – INFORMACJE OGÓLNE**

Przyczyny wystąpienia raka gruczołu krokowego nie zostały do końca wyjaśnione; wiadomo natomiast, że jest to nowotwór hormonozależny.

Szczegółowe omówienie etiologii i patogenez tego nowotworu złośliwego zostało przedstawione w aneksie w rozdziale 9.1.

## **2.3. OBJAWY, PRZEBIEG I DIAGNOSTYKA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO – PODSTAWOWE INFORMACJE**

Rak gruczołu krokowego w początkowej fazie wzrostu jest praktycznie bezobjawowy, co utrudnia rozpoznanie [10]. W zależności od stopnia zaawansowania choroby, pacjenci odczuwają objawy ze strony dolnych dróg moczowych, zaburzenia erekcji czy też bóle w okolicy miednicy [10], [12]. W miarę dalszego rozwoju nowotwór może tworzyć przerzuty w węzłach chłonnych oraz przerzuty odległe [10], [9].

Do kluczowych badań użytecznych w rozpoznaniu raka gruczołu krokowego zalicza się:

- badanie prostaty palcem przez odbytnicę (*per rectum*);
- określenie stężenia swoistego antygenu prostaty (PSA, ang. *Prostate Specific Antigen*);
- wieloparametryczny rezonans magnetyczny (mpMRI);
- biopsja przezodbytnicza stercza wykona pod kontrolą ultrasonografii przezodbytnicznej (TRUS; ang. *transrectal ultrasonography*);
- biopsja wielomiejscowa [9], [13].

Szczegółowe informacje dotyczące objawów, przebiegu i diagnostyki raka gruczołu krokowego przedstawiono w aneksie, w rozdziałach 9.2 i 9.3.

## **2.4. ROKOWANIE W RAKU GRUCZOŁU KROKOWEGO**

Rokowanie w przypadku chorych na raka gruczołu krokowego zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania i od zastosowanej formy leczenia [14], [15], [18].

Większość pacjentów (~75%) ma zlokalizowanego raka gruczołu krokowego, z których około jedna czwarta doświadczy progresji choroby, podczas gdy u 10-20% rozwinie się rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC) w ciągu 5 lat od rozpoznania [16], [17], [19].

Dane z amerykańskiej bazy SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) wskazują, że 5-letnie wskaźniki przeżycia w Stanach Zjednoczonych w przypadku:

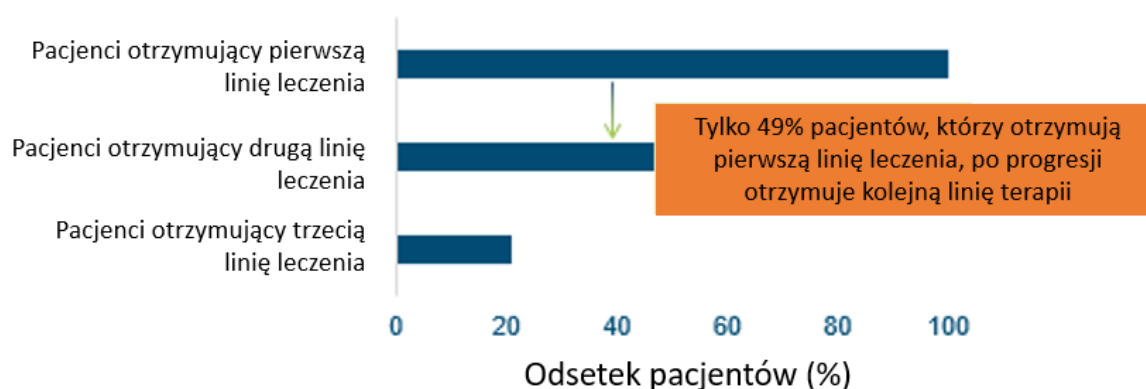
- choroby zlokalizowanej wynoszą 100%;
- choroby zaawansowanej miejscowo wynoszą 100%;
- natomiast w przypadku pacjentów z chorobą przerzutową zaledwie 34% [18].

Należy zaznaczyć, że wskaźniki 5-letnich przeżyć w ogólnej populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w Polsce (z uwzględnieniem pacjentów zdiagnozowanych w latach 2010-2014), wynoszące 78% są znacznie niższe od wskaźnika w Unii Europejskiej (tj. z uwzględnieniem danych z 24 krajów Unii Europejskiej), wynoszącego 87% [20], jak również od wskaźnika w USA, wynoszącego 97,1% (z lat 2013-2019) [18].

Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z chorobą przerzutową 1-3 lata [14].

Wskaźniki przeżycia w przypadku mCRPC ulegają poprawie wraz z wprowadzaniem nowych terapii hormonalnych (np. abirateronu i enzalutamidu) czy też nowych opcji chemioterapii (docetaksel, kalazytaksel) [25], **niemniej jednak i tak pozostają niezadowolające: u pacjentów z mCRPC otrzymujących leczenie pierwszej linii mediana rzeczywistego czasu do progresji wynosi tylko 9,6; 10,3 i 7,6 miesiąca odpowiednio dla: abirateronu, enzalutamidu i docetakselu** [21].

Biorąc pod uwagę, że **tylko 49% osób otrzymujących terapię pierwszego rzutu przedłużającą przeżycie** (abirateron, enzalutamid, docetaksel, kabazytaksel, sipuleucel-T i rad-223) **kontynuuje leczenie w ramach drugiej linii po progresji, a tylko 43% otrzymuje terapię trzeciej linii** [22] **istnieje wyraźna niezaspokojona potrzeba wczesnego wdrożenia najskuteczniejszego dostępnego leczenia**. Kilka czynników może ograniczać możliwości zastosowania kolejnych linii leczenia, w tym zły stan zdrowia lub osłabienie pacjenta, decyzja pacjenta o odmowie dalszej terapii (około 25% pacjentów umiera w ciągu mediany 2 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszej linii) [23]. Pacjenci, którzy pozostają dłużej na jednej linii terapii, mają dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu z tymi, którzy szybko muszą zmieniać terapie [24]. Dodatkowo **korzyści z leczenia maleją z każdą kolejną linią terapii, co wskazuje na konieczność intensyfikacji terapii na wczesnym etapie leczenia pacjentów z mCRPC** [23].



**Rysunek 2. Odsetki pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, otrzymujących poszczególne linie leczenia [22].**

Do 10% raków gruczołu krokowego jest związanych z dziedziczną mutacją genów *BRCA1* i *2*, jednak wyniki najnowszych badań wskazują, że odsetek mutacji somatycznych we wszystkich genach HRR w rakach gruczołu krokowego jest znacznie większy — zaburzenia te identyfikowano nawet w 25% przerzutów. Mutacja *BRCA2* jest niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych na raka gruczołu krokowego, a znaczenie prognostyczne pozostałych defektów HRR nie zostało jeszcze do końca poznane [25].

**Podsumowując, powyższe dane wskazują, że pacjenci z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację mają szczególnie niekorzystne wskaźniki przeżycia. Wraz z kolejnymi liniami terapii czas przeżycia wolny od progresji choroby ulega skróceniu. Wprowadzanie do leczenia nowoczesnych terapii poprawia rokowania pacjentów, zatem niezwykle ważne jest szybkie wdrażanie skutecznych metod leczenia i ciągłe udoskonalanie postępowania terapeutycznego.**

## 2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

Diagnoza nowotworu złośliwego stanowi traumatyczne przeżycie dla pacjenta jak i jego rodziny, ponieważ słowo „rak” instynktownie kojarzy się ze śmiercią [26]. Pacjenci ze zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego doświadczają pogorszenia jakości życia wynikającego zarówno z objawów choroby, jak również związanego z działaniami niepożądanymi stosowanych terapii. Życie z rakiem prostaty wpływa wielowymiarowo na życie codzienne, pracę i relacje międzyludzkie [27], [28].

Do głównych objawów związanych z rakiem gruczołu krokowego należą te związane są z układem moczowo-płciowym, a mianowicie z częstym oddawaniem moczu lub zaburzeniami erekcji, które są krępujące dla chorego i sprzyjają pogorszeniu stanu psychicznego oraz rozwojowi depresji [10]. Przerzutowy CRPR jest związany z występowaniem dodatkowych uciążliwych objawów, w tym głównie

zmęczeniem. Wystąpienie przerzutów znacznie pogorsza rokowania pacjenta oraz obniża jakość jego życia, za sprawą zajęcia i niszczenia kości, węzłów chłonnych czy wątroby. Przerzuty często wywołują ucisk na nerwy i naczynia, powodując obrzęk i silny ból. Jednocześnie przyczyniają się do ponownych hospitalizacji pacjenta, interwencji ortopedycznych, konieczności zastosowania radioterapii paliatywnej, które niosą za sobą liczne działania niepożądane i utrudniają codzienne funkcjonowanie pacjenta [12], [59]. Pacjenci z przerzutami raka prostaty mogą codziennie odczuwać ból i ograniczenia mobilności, które z kolei mają negatywny wpływ na sen, codzienne czynności, samoopiekę i życie towarzyskie [27], [29]. Ponadto strach, niepokój o przyszłość i rodzinę, nerwowość i rozpacz to emocje opisywane przez pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, przyczyniające się do pogorszenia nastroju [30].

Lęk przed impotencją i wpływem na funkcje seksualne budzi niepokój u mężczyzn, u których zdiagnozowano raka prostaty. Samo rozpoznanie raka gruczołu krokowego może zmniejszyć popęd seksualny i częstotliwość współżycia, a chirurgiczna lub hormonalna kastracja dodatkowo zwiększa częstość występowania impotencji oraz deformacji i kurczenia się narządów płciowych [34]. Uszkodzenie nerwów po radykalnej prostatektomii może powodować zaburzenia erekcji [34], [28]. Często chorzy, z powodu obaw przed skutkami prostatektomii, nie zgadzają się na dany zabieg lub też po zabiegu popadają w silną depresję z powodu szeroko pojętych problemów ze współżyciem seksualnym [10]. Na subiektywną ocenę jakości życia chorego wpływa także stosowany schemat terapii oraz występowanie działań niepożądanych i powikłań. [10]. Wahania poziomu PSA są często postrzegane przez pacjentów i ich opiekunów jako oznaka niepowodzenia leczenia i mogą być źródłem stresu, niepokoju i napięcia psychicznego [31].

Podjęte leczenie wiąże się z koniecznością regularnego wykonywania badań, hospitalizacji, a w przypadku rodzin sprawujących opiekę nad chorym także przeorganizowaniem życia osobistego i zawodowego, co wpływa na obniżenie zarówno jakości życia, jak i statusu ekonomicznego osoby chorej oraz jej najbliższych [35].

Opisane powyżej aspekty w istotny sposób wpływają na jakość życia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Znalazło to odzwierciedlenie w badaniach dotyczących jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) i zapotrzebowania na opiekę u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty wrażliwym na kastrację jak i przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, przeprowadzonych w USA i Europie (Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii) [32]. Wykazano, że pacjenci z przerzutowym CRPC mieli gorszą wyjściową jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z pacjentami z przerzutowym rakiem prostaty wrażliwym na kastrację, ocenianą przy zastosowaniu pomocą 5-poziomowego, 5-wymiarowego kwestionariusza EuroQol (EQ-5D-5L), wizualnej skali analogowej EuroQol (EQ-VAS) czy też skal oceniających ogólną wydolność funkcjonalną pacjentów w schorzeniach przewlekłych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - General*; FACIT-G) czy dotyczących specyficznie nowotworów prostaty (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy -*

*Prostate*; FACT-P) [32]. Przerzuty do kości, które powodują ból i zdarzenia związane z układem kostnym również znacząco przyczyniają się do pogorszenia jakości życia [33].

**Podsumowując, diagnoza raka gruczołu krokowego stanowi duże obciążenie psychiczne dla pacjentów oraz ich rodzin. Problemy natury fizycznej wynikające z objawów chorobowych oraz będące następstwami zastosowanego leczenia, które wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, przyczyniają się do znacznego obniżenia jakości życia chorych, często uniemożliwiając pełnienie ról społecznych, rodzinnych czy zawodowych. Istotne jest zatem poszukiwanie terapii o wyższej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do obecnie stosowanych leków a także nie wpływających na obniżenie jakości życia chorych.**

## **2.6. EPIDEMIOLOGIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA**

### **2.6.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO NA ŚWIECIE**

W badaniu GLOBOCAN (ang. *Global Cancer Statistics*), na podstawie danych ze 185 krajów, liczbę nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego (kod wg ICD-10: C61) na świecie w 2020 roku oszacowano na 1 414 259 [36], dzięki czemu nowotwór ten uplasował się na trzecim miejscu pod względem częstości rozpoznania nowotworów złośliwych, zaraz po raku piersi i płuca niezależnie od płci (drugie miejsce w przypadku mężczyzn). Standaryzowana względem wieku zapadalność na raka prostaty wynosiła w 2020 roku 30,7 przypadków na 100 000 pacjento-lat [36].

Wskaźniki zapadalności są 3-krotnie wyższe w krajach wysokorozwiniętych niż w krajach rozwijających się (odpowiednio 37,5 i 11,3 na 100 000), podczas gdy wskaźniki umieralności są mniej zmienne (odpowiednio 8,1 i 5,9 na 100 000). Jest to najczęściej diagnozowany nowotwór u mężczyzn w ponad połowie (112 ze 185) krajów świata. Wskaźniki zapadalności wahają się od 6,3 do 83,4 na 100 000 mężczyzn w różnych regionach, przy czym najwyższe wskaźniki występują w Europie Północnej i Zachodniej, na Karaibach, w Australii / Nowej Zelandii, Ameryce Północnej i Afryce Południowej, a najniższe w Azji i Afryce Północnej [36]. Międzynarodowe różnice w diagnostyce raka prostaty mają prawdopodobnie największy wpływ na zróżnicowanie wskaźników zapadalności na raka prostaty na całym świecie.

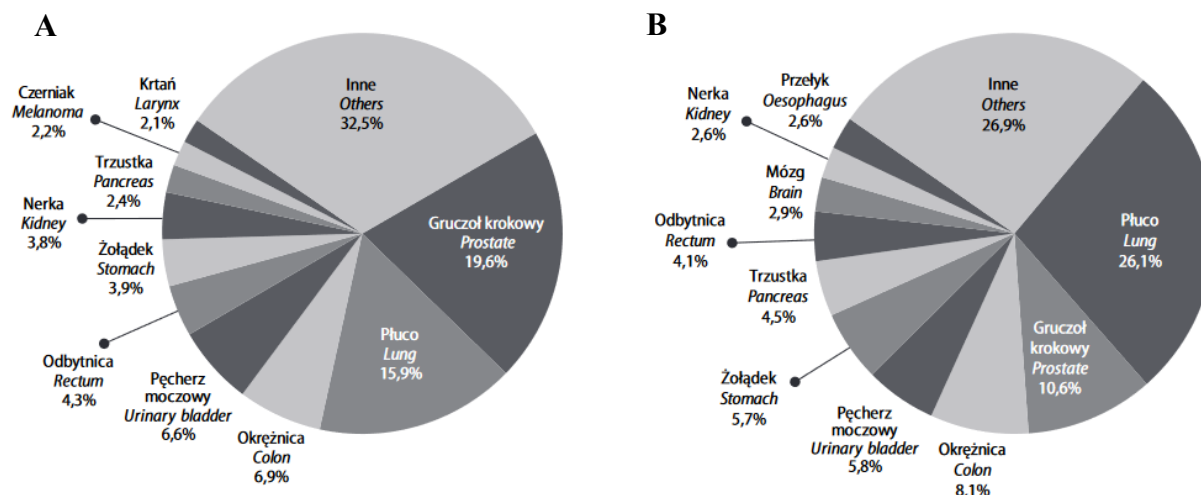
W Europie trendy dotyczące zapadalności na raka gruczołu krokowego są zbieżne z trendami światowymi. Szacuje się, że w krajach UE-27 w 2020 roku rak prostaty stanowił 23,2% wszystkich nowych przypadków raka (z wyłączeniem nieczerniakowych raków skóry; liczba odnotowanych nowych przypadków: 335 514) zdiagnozowanych u mężczyzn i 9,9% wszystkich zgonów z powodu raka u mężczyzn. To sprawiło, że jest to najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn i trzecia przyczyna zgonów z powodu raka u mężczyzn – po raku płuc i jelita grubego [37].

W opracowaniu Parihar 2018 [29], na podstawie analizy danych z rejestrów 45 krajów, reprezentujących około 90% światowej populacji w 2017 roku oszacowano, że liczba pacjentów z przerzutowym CRPC kwalifikująca się do leczenia pierwszej linii leczenia wzrośnie na całym świecie o 30% w latach 2017-2027. Większy wzrost rozpowszechnienia spodziewany jest w krajach o niskich dochodach (wzrost o 40%) w porównaniu z krajami o wysokich dochodach (wzrost o 14%) ze względu na szczególnie dynamiczne starzenie się populacji w krajach o niższych dochodach [29].

## 2.6.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA PROSTATY W POLSCE

### Zapadalność

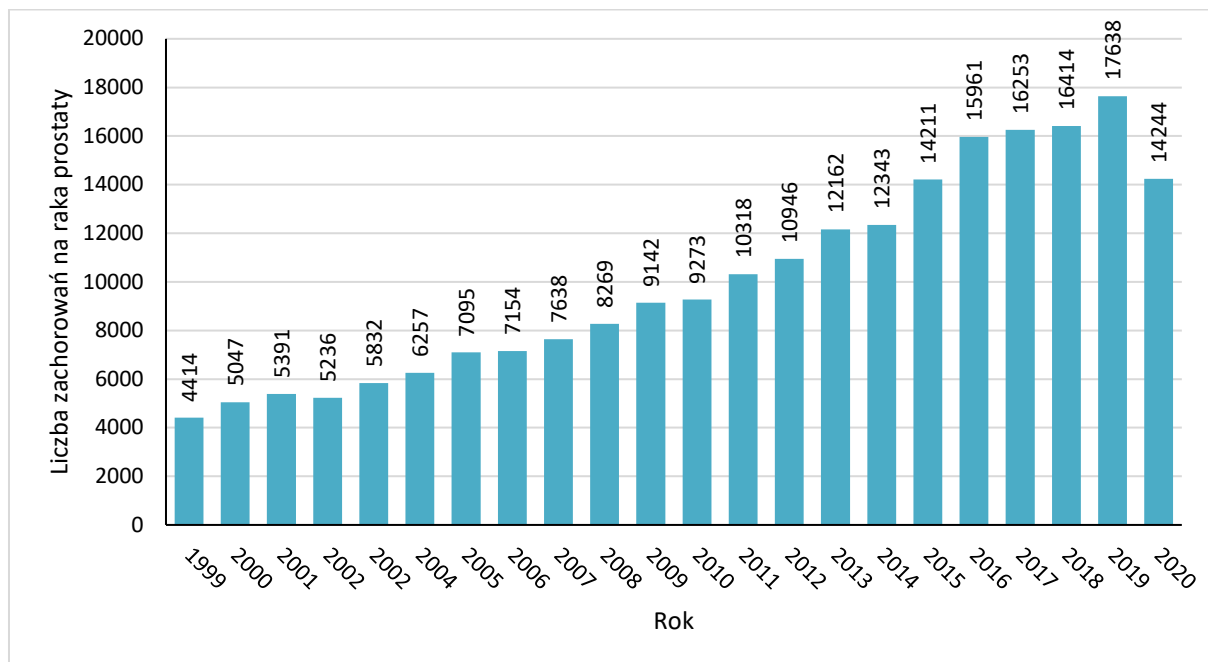
Rak gruczołu krokowego (C61) jest najczęściej rozpoznawanym w Polsce nowotworem złośliwym u mężczyzn, w 2020 roku odpowiadającym za 19,6% zachorowań w tej grupie (Rysunek 3) [45], [47].



**Rysunek 3. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów: A - zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku u mężczyzn; B - zgony na nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku u mężczyzn [45].**

Rak prostaty (C61) charakteryzuje się największą dynamiką wzrostu zapadalności spośród nowotworów złośliwych: od 1999 (liczba zdiagnozowanych przypadków: 4 414) do 2019 roku (liczba zdiagnozowanych przypadków: 17 638; współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku (ASW): 48,9/100 000 osób, współczynnik zapadalności standaryzowany względem populacji europejskiej z 2013 roku (ESP2013): 118/100 000 osób), w Polsce nastąpił około 4-krotny wzrost zdiagnozowanych przypadków. W 2020 roku odnotowano widoczne obniżenie liczby rozpoznanych przypadków raka gruczołu krokowego (14 244 przypadki, współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku (ASW): 38,7/100 000 osób, współczynnik zapadalności standaryzowany ESP2013: 91,7/100 000 osób), spowodowane pandemią COVID-19 i utrudnionym dostępem do diagnostyki (Rysunek 4). Szczyt zachorowań na raka prostaty notowany jest u pacjentów wieku od 65-69 lat i 70-74 lat; u osób młodych, tj. do 34 roku życia choroba ta praktycznie nie jest rozpoznawana [45], [47].

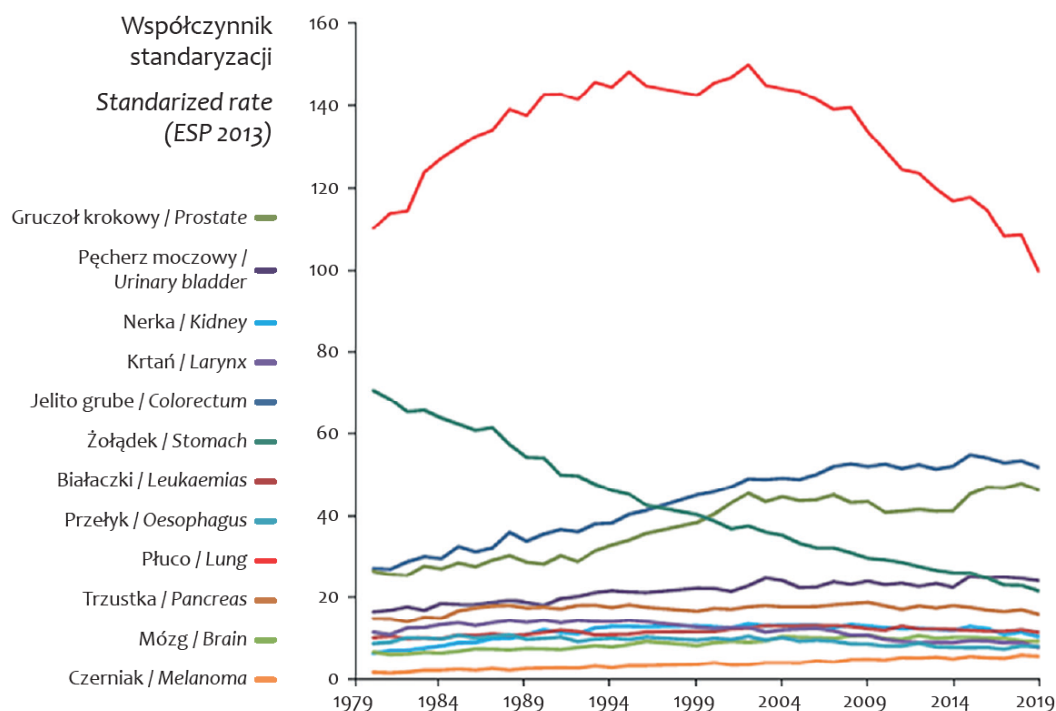




**Rysunek 4. Liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce (C61), w latach 1999-2020 [45], [47].**

### Umieralność

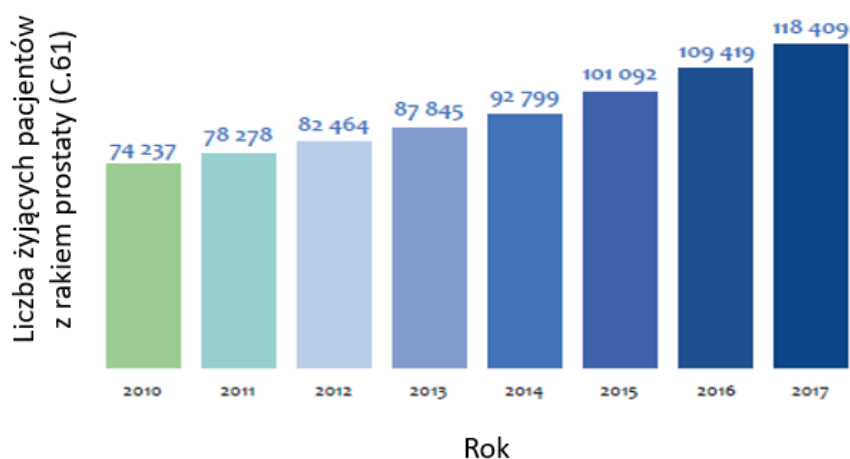
W pierwszej dekadzie XXI wieku widoczne było ustabilizowanie umieralności na raka prostaty, jednak od 2004 roku zaczęto notować tendencję wzrostową (Rysunek 5). W 2020 roku rak gruczołu krokowego był drugą, po raku płuca przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce. Z powodu raka prostaty zmarło w 2020 roku 5 748 mężczyzn, co stanowiło 10,6% zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce (współczynnik standaryzowany ASW: 13,6/100 000 osób, współczynnik standaryzowany ESP2013: 46,7/100 000 osób) [45], [47].



**Rysunek 5. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w latach 1980–2020, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [45].**

### Chorobowość

Zgodnie z raportem Fundacji „Eksperti dla Zdrowia”, w Polsce w 2010 roku na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego chorowało 74 237 pacjentów, zaś do 2017 roku liczba pacjentów zwiększyła się niemal dwukrotnie do ponad 118 tys. chorych (Rysunek 6) [47].



**Rysunek 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C61 w latach 2010-2017, na podstawie danych z raportu Fundacji „Eksperti dla Zdrowia” [47].**

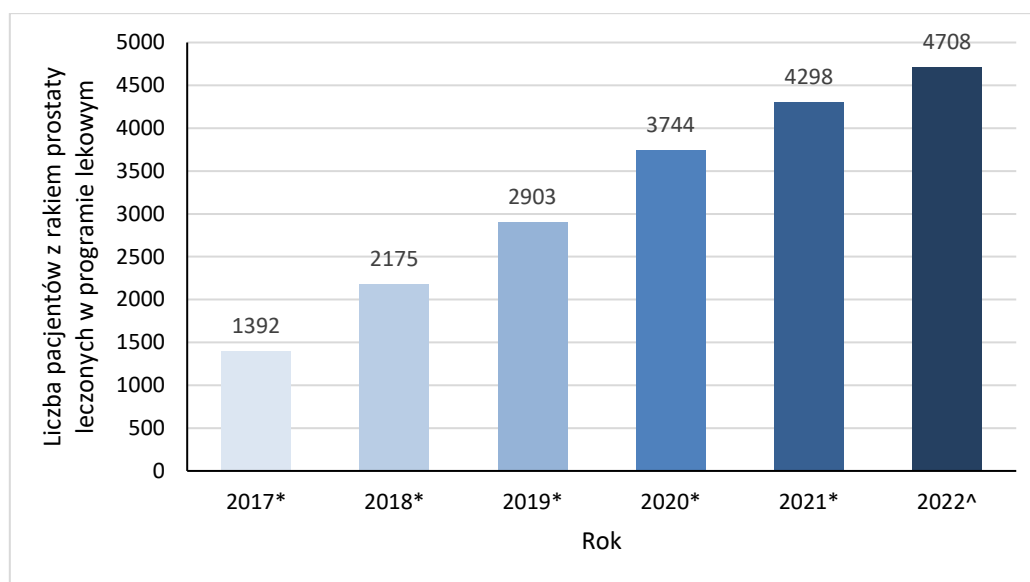
Z kolei na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [48], [49], liczba pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (C61) była wyższa od danych z raportu Fundacji „Eksperci dla Zdrowia” [47]; w 2021 roku wynosiła 150 374 chorych. Uwzględniając dane z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), zgodnie z którymi liczba mężczyzn (w wieku  $\geq 18$  lat) żyjących w Polsce w 2021 roku wynosiła 14,7 miliona [50], szacowana chorobowość raka gruczołu krokowego wynosiła 1 022 na 100 000 osób.

**Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61 – rozpoznanie główne lub współistniejące) na podstawie danych z NFZ, w latach 2016-2021 [48], [49].**

Liczba pacjentów z rozpoznaniem raka prostaty (C61)					
2016 rok	2017 rok	2018 rok	2019 rok	2020 rok	2021 rok
113 953	123 678	132 653	142 805	143 709	150 374

#### Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego leczeni w ramach programów lekowych

Zgodnie z danymi NFZ z realizacji programu lekowego B.56 w latach 2017–2021 zaobserwowano trzykrotny wzrost liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, co wynika zarówno ze zwiększonej liczby diagnozowanych przypadków raka prostaty, jak również wprowadzanych zmianach w kolejnych subpopulacjach chorych (Rysunek 7) [47]. W 2022 roku liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.56 (jakimkolwiek lekiem), na podstawie danych z Uchwały Rady NFZ, wynosiła 5 135, zatem była niemal 4-krotnie wyższa niż w roku 2017 [43].



**Rysunek 7. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.56 w latach 2017–2022, na podstawie uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia; \*dane z referencji [47], ^dane z referencji [43].**

Rozpatrując poszczególne leki refundowane w ramach programu B.56, zaobserwowano, że od 2018 roku sukcesywnie obniża się liczba pacjentów leczonych abirateronem, natomiast wzrasta liczba pacjentów leczonych enzalutamidem [4], [43], [44].

**Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych abirateronem i enzalutamidem w ramach programu lekowego B.56 w Polsce, w latach 2017-2022, na podstawie uchwał/statystyk NFZ [4], [43], [44].**

Rok	Pacjenci leczeni enzalutamidem	Pacjenci leczeni abirateronem	Łącznie pacjenci leczeni enzalutamidem i abirateronem
2017	44	1 352	1395
2018	552	1 499	2 112
2019	1 258	1 423	2 801
2020	2 339	1 170	3 646
2021	2 977	1 084	4 061*
2022	3 719	989	4 708**

\*ponadto 237 pacjentów stosowało RADIUM DICHLORIDUM RA223; \*\*ponadto: 236 pacjentów stosowało RADIUM DICHLORIDUM RA223, 117 – apalutamid, 74 – darolutamid.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Podsumowując, rak gruczołu krokowego jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u mężczyzn, a z uwagi na niekorzystne rokowanie znajduje się na drugim miejscu pod względem najczęstszych przyczyn zgonów spowodowanych chorobą nowotworową u mężczyzn w Polsce.**

**Dokładne obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej z uwzględnieniem najbardziej wiarygodnych źródeł danych zostaną przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).**

### **2.6.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA**

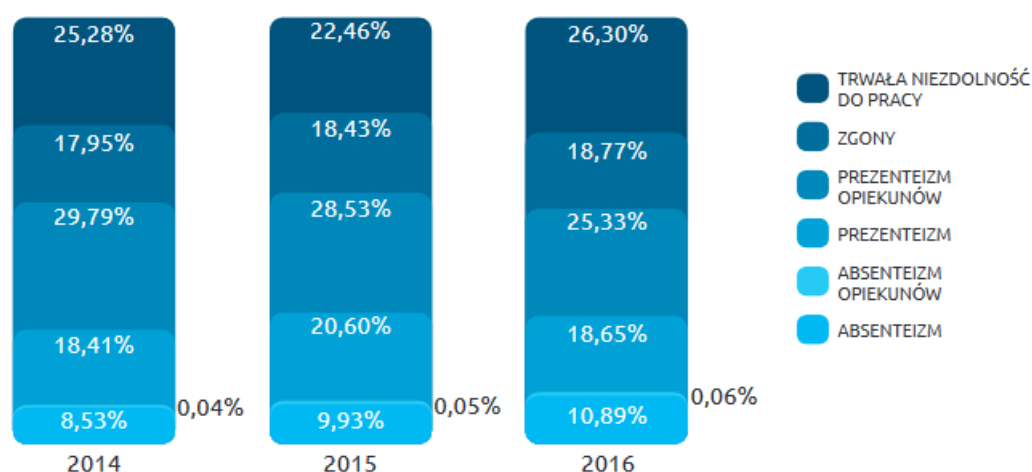
Zwiększająca się zapadalność na raka prostaty stanowi narastający problem zdrowotny zarówno w Polsce jak i w innych krajach Unii Europejskiej [47]. Jak powszechnie wiadomo, koszty leczenia chorób nowotworowych są wysokie i oddziałują wielokierunkowo: na pacjenta, społeczeństwo i gospodarkę. Pacjenci i ich rodziny ponoszą koszty związane z zakupem leków czy wyrobów medycznych, ponadto w czasie choroby obniżeniu ulegają dochody. Płatnik publiczny ponosi koszty bezpośrednie związane z profilaktyką nowotworów, diagnostyką, leczeniem, rehabilitacją - w ramach leczenia szpitalnego, ambulatoryjnego i podstawowej opieki zdrowotnej. W przypadku osób aktywnych zawodowo, produktywność osób chorych w pracy jest często obniżona, ze względu na zmęczenie, stres wywołany chorobą, złe samopoczucie, bądź wynika z konieczności przebywania na zwolnieniu lekarskim. W przypadku stwierdzenia niezdolności do pracy osoby chore przechodzą na rentę, w zależności od stanu pacjenta – terminową lub bezterminową. Przedwczesny zgon również prowadzi do utraty produkcji, jaka byłaby wytworzona, gdyby osoba była zdrowa i pracowała [65].

W raporcie „Straty ekonomiczne i koszty leczenia wybranych ośmiu nowotworów w województwie dolnośląskim w latach 2014-2016” [66] oszacowano obciążenie ekonomiczne spowodowane przez nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (C61), pęcherza moczowego (C67), jelita grubego (C18),

wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22), płuca (C34), sutka (C50), chłoniaka Chodgkina, szpiczaka mnogiego.

Rak gruczołu krokowego (C61) uplasował się na 4 miejscu spośród 8 rozpatrywanych w raporcie nowotworów złośliwych, pod względem wysokości ponoszonych kosztów pośrednich z udziałem wynoszącym 11,0%, po nowotworach oskrzela i płuca (32,1%), nowotworze sutka (28,1%) i jelita grubego (12,9%) [66].

Zaobserwowano, że koszty pośrednie spowodowane rakiem prostaty sukcesywnie wzrastały od 2014 roku z 89 922 tysięcy złotych do 107 055 tysięcy złotych w 2016 roku. W kategoriach względnych oznaczało to wzrost w relacji do produktu krajowego brutto z 0,062 procent do 0,069 procent [66].



**Rysunek 8. Struktura kosztów pośrednich nowotworu gruczołu krokowego (C61) w województwie dolnośląskim w latach 2014-2016 oszacowana w raporcie „Straty ekonomiczne i koszty leczenia wybranych ośmiu nowotworów w województwie dolnośląskim w latach 2014-2016” [66].**

Dominującą kategorią w strukturze kosztów pośrednich ponoszonych z tytułu rozpoznania C61 wg ICD 10 były straty spowodowane prezenteizmem opiekunów, które stanowiły średnio 27,9% wszystkich kosztów tej choroby, niemniej jednak ich udział malał w czasie, z 29,8% w roku 2014 do 25,33% w roku 2016. Około 25% kosztów pośrednich na przestrzeni lat 2014-2016 stanowiła trwała niezdolność do pracy natomiast około 18% - zgony [66].

Pod względem kosztów bezpośrednich, średnioroczne koszty leczenia pacjenta z rozpoznaniem C61 wg ICD-10 w województwie dolnośląskim wynosiły 2 600 zł [66]. Wartość środków wydatkowanych przez płatnika publicznego w ramach lecznictwa szpitalnego wyniosła w 2015 roku około 17,4 mln zł i w 2016 roku około 21,6 mln zł (PLN). Największy udział w wydatkowanej kwocie w 2016 roku miała radioterapia 55,5%, następnie programy lekowe 21,7%, procedury zabiegowe 16,1%, procedury

zachowawcze/diagnostyka - około 0,4%, a na procedury związane z chemioterapią wydatkowano około 6,3% środków [66].

**Tabela 6. Koszty bezpośrednie ponoszone w województwie dolnośląskim w roku 2016 z powodu rozpoznania C61 wg ICD-10 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) [66].**

Grupa interwencji	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C61, u których stosowano dane interwencje	Liczba hospitalizacji osób z rozpoznaniem C61	Wartość sfinansowanych świadczeń opieki zdrowotnej w przypadku pacjentów z rozpoznaniem C61
<b>Chemioterapia</b>	373	2373	1 369 900 zł
<b>Procedury zabiegowe</b>	783	799	3 478 793 zł
<b>Procedury zachowawcze/ diagnostyka</b>	93	103	61 204 zł
<b>Programy lekowe</b>	89	492	4 702 179 zł
<b>Radioterapia</b>	708	807	12 011 740 zł

W 2016 roku w województwie dolnośląskim [66]:

- wydatki ogółem na świadczenia związane z niezdolnością do pracy poniesione z powodu rozpoznania C61 wynosiły 7 567,2 tysiące zł, w tym: renty z tytułu niezdolności do pracy renty socjalne, abstynencja chorobowa, świadczenia rehabilitacyjna i rehabilitacja lecznicza;
- przeciętna kwota wypłaty na renty z tytułu niezdolności do pracy przyznane z tytułu nowotworów w przeliczeniu na jednego świadczeniobiorcę w latach 2014-2016 wyniosła 18,8 tysiąca złotych.

**Ogółem, w latach 2014-2016 straty gospodarcze w województwie dolnośląskim były 5 razy większe od wydatków bezpośrednich na leczenie nowotworów gruczołu krokowego [66].**

Niemniej jednak w czasie ostatnich kilku lat wprowadzono znaczne zmiany w ramach programu lekowego B.56 dedykowanemu leczeniu raka prostaty, polegające między innymi na refundacji nowych leków tj. apalutamidu, darolutamidu, kabazytakselu, olaparybu czy dichlorku radu-223 [4], [43], [44], [3]. W poniższej tabeli zestawiono dane z 2022 roku na podstawie uchwał Rady NFZ [43], odnoszące się do poszczególnych kategorii procedur wykonanych w ramach ww. programu lekowego B.56. Z uwagi na powyższe, stosunek kosztów bezpośrednich leczenia raka gruczołu krokowego względem kosztów pośrednich może wzrastać, szczególnie w przypadku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

**Tabela 7. Informacje odnoszące się do refundacji leków i procedur w ramach programu lekowego B.56 w 2022 roku [43].**

Kategoria	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	295	220
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	2 802	728
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	25 902	4 597
Przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichlorku radu ra-223	771	234
Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	1 958	4 286
Podanie abirateronu	201 800 530	989
Podanie enzalutamidu	120 970 004	3 791
Podanie dichlorku radu	4 543	236
Podania apalutamidu	4 046 400	117
Podania darolutamidu	10 890 300	74

Opisaną powyżej zależność potwierdzają badania w innych krajach europejskich. We Włoszech oszacowano średnie roczne koszty leczenia przerzutowego CRPC 2016 r. na 196,5–228,0 mln EUR, przy czym leki stanowiły 77,7–79,5% całkowitych kosztów. Szacunkowe koszty leczenia pierwszego rzutu wyniosły 136,9–160,3 mln euro, a leczenia drugiego rzutu 59,7–67,8 mln euro [67].

Należy zaznaczyć, że chemioterapia wiąże się z większym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej niż leki hormonalne nowej generacji, zarówno w trakcie, jak i po leczeniu. Badanie 699 pacjentów z Belgii, Francji, Niemiec, Szwecji, Holandii i Wielkiej Brytanii wykazało wyższy wskaźnik hospitalizacji, z dłuższym średnim czasem trwania hospitalizacji i zwiększoną liczbą wizyt na oddziałach ratunkowych u osób z mCRPC, które otrzymały lub przechodziły chemioterapię w porównaniu z pacjentami nieleczonymi wcześniej chemioterapią [68]. Pacjenci nadal wymagają wsparcia również po chemioterapii; osoby otrzymujące chemioterapię wymagały w przybliżeniu dwukrotnie większej liczby wizyt ambulatoryjnych i dni hospitalizacji w porównaniu z osobami, które nie były wcześniej leczone tą opcją terapeutyczną, co stwierdzono w międzynarodowym badaniu przeprowadzonym w 16 krajach, dotyczącym pacjentów z mCRPC rozpoczynających leczenie. W populacji pacjentów poddawanych chemioterapii, stosowanie kabazytakselu wiązało się z większą liczbą wizyt ambulatoryjnych i szpitalnych niż w przypadku podawania abirateronu czy enzalutamidu [69]. Różnice te można przypisać sposobowi podawania, ponieważ leki hormonalne nowej generacji podaje się doustnie, a kabazytaksel dożylnie.



**Podsumowując, rak gruczołu krokowego, z uwagi na wysoką chorobowość, generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne jak i ekonomiczne, co wynika przede wszystkim z wysokiego ryzyka przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy czy niepełnosprawności chorych, a także z wysokich kosztów terapii. Szczególnie wysokie koszty generuje przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego.**

## 2.7. METODY LECZENIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego uzależnione jest między innymi od stopnia zaawansowania choroby, stopnia sprawności, chorób współistniejących, preferencji lekarza/pacjenta oraz od wrażliwości na terapię hormonalną [11], [9], [63].

Z uwagi na cel niniejszej analizy, poniżej skupiono się na omówieniu ścieżek leczenia u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację. Leczenie w pozostałych stadiach omówiono ogólnie, w aneksie, w rozdziale 9.4.

### Leczenie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

W przypadku raka gruczołu krokowego, gdy chory jest poddawany długotrwałej hormonoterapii, zawsze ostatecznie dochodzi do utraty wrażliwości na wcześniej aktywne leczenie hormonalne, tj. postęp choroby pomimo kastracyjnego (bardzo niskiego) stężenia testosteronu. W takiej sytuacji rak gruczołu krokowego jest określany jako oporny na kastrację. Definicja oporności na kastrację obejmuje wystąpienie progresji PSA i/lub obrazowej podczas trwania skutecznej kastracji potwierdzonej oznaczeniem stężenia testosteronu, niemniej jednak definicja ta może się nieznacznie różnić, w zależności od źródła. Większość chorych w momencie wystąpienia oporności cierpi na raka w stadium przerzutowym, lecz stwierdzenie oporności na kastrację jest możliwe na podstawie samego wzrostu stężenia PSA, bez cech progresji obrazowej [47], [25].

Aktualnie w ramach programu lekowego B.56 [3], dedykowanemu leczeniu raka prostaty, oporny na kastrację przerzutowy rak gruczołu krokowego definiowany jest gdy zostaną spełnione poniższe warunki:

- 1) oznaczenie stężenia testosteronu w surowicy wynoszące 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszące 1,7 nmol/l lub mniej) u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;
- 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml,  
lub  
progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych.

Żadna z istniejących metod leczenia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego nie prowadzi do wyleczenia choroby; celem terapii jest natomiast przedłużenie przeżycia i/lub opóźnienie progresji choroby wraz utrzymaniem zadowalającej jakości życia.

Należy zaznaczyć, że w stadium opornym na kastrację wskazane jest utrzymanie kastracyjnych stężeń testosteronu. Obecnie wiadomo, że na tym etapie choroby receptor androgenowy jest nadal aktywny i uważa się, że przywrócenie prawidłowych stężeń androgenów może przyczynić się do gwałtownego postępu choroby nowotworowej [47], [25].

Istotną rolę w terapii CRPC odgrywają nowe leki hormonalne (leki antyandrogenowe nowej generacji, ang. *new hormonal agents*, NHA), do których zalicza się: octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid czy darolutamid. Octan abirateronu jest inhibitorem cytochromu CYP17 prowadzącym do znacznego zmniejszenia stężenia testosteronu poprzez zahamowanie jego syntezy w jądrach, nadnerczach i komórkach raka. W trakcie terapii tym preparatem konieczne jest równoczesne stosowanie glikokortykosteroidów w ramach profilaktyki hiperaldosteronizmu indukowanego leczeniem. Enzalutamid to lek antyandrogenowy wykazujący duże powinowactwo do receptora androgenowego, który cechuje się zdolnością do supresji wszystkich możliwych aktywności agonistycznych. Podobnym działaniem charakteryzuje się apalutamid, jednak odróżnia go słabsza zdolność przekraczania bariery krew-mózg w porównaniu do enzalutamidu. Apalutamid należy do grupy selektywnych inhibitorów receptora androgenowego, którego mechanizm działania opiera się zahamowaniu pobudzenia receptora androgenowego [1], [25], [53], [144], [145].

W przypadku leczenia chorych na CRPC bez przerzutów, ale z krótkim czasem podwojenia poziomu PSA we krwi ( $\leq 10$  miesięcy), stosuje się apalutamid, darolutamid czy enzalutamid (refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.56) [47], [53], [12], [3].

W przypadku **pacjentów z przerzutowym CRPC** zaleca się stosowanie leczenia hormonalnego w postaci abirateronu (octanu abirateronu), enzalutamidu czy też chemioterapii docetakselem lub kabazytakselem (u chorych po wcześniejszym leczeniu docetakselem). W przypadku wybranych pacjentów z licznymi przerzutami do kości opcją terapeutyczną pozostaje leczenie radiofarmaceutykiem – dichlorkiem radu (Ra-223). W późniejszych etapach choroby, w stadium mCRPC u chorych z mutacjami somatycznymi i/lub germinacyjnymi w genach BRCA1/2, z progresją choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji dedykowana jest terapia olaparybem [47], [53], [12], [3].

Pacjenci z objawowymi i rozległymi zmianami przerzutowymi podlegają głównie leczeniu paliatywnemu. Leczenie to jest skierowane na poprawę jakości życia chorych, która polega na zmniejszeniu dolegliwości bólowych przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych [10].

## 2.7.1. OCENA WYNIKÓW LECZENIA I MONITOROWANIE CHORYCH W TRAKCIE I PO TERAPII

Monitorowanie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego jest niezbędne zarówno w trakcie leczenia (dla oceny efektów terapii oraz pod kątem wystąpienia działań niepożądanych), jak również po jego zakończeniu.

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.56 [3], w celu monitorowania leczenia pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego należy wykonać:

- badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, kreatynina), regularnie co 2-3 miesiące przy braku wskazań klinicznych;
- oznaczenie stężenia PSA – nie rzadziej niż co 3 miesiące a w przypadku stwierdzenia zwiększenia stężenia PSA – kolejne oznaczenie wykonuje się nie rzadziej niż co miesiąc;
- badania obrazowe i scyntyografię nie rzadziej niż co 6 miesięcy.

Po wykonaniu badań obrazowych oraz stężenia markerów nowotworowych, zaleca się przeprowadzenie oceny wyników leczenia zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), zaprezentowanymi w poniższych tabelach [60], [61].

**Tabela 8. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [60], [61].**

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka
<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. complete response)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
<b>Odpowiedź częściowa (PR; ang. partial response)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
<b>Stabilizacja choroby (SD; ang. stable disease)</b>	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
<b>Progresja choroby (PD; ang. progressive disease)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

**Tabela 9. Kategorie odpowiedzi dla zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1 [60], [61].**

Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka
<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. complete response)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych <sup>a</sup>
<b>Nie-CR i nie-PD</b>	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych <sup>a</sup>
<b>Progresja choroby (PD; ang. progressive disease)</b>	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

a) Gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych (w przypadku raka prostaty może to być ocena poziomu PSA)

**Tabela 10. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 [60], [61].**

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	Nie	<b>CR</b>
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	<b>PR</b>
PR	Nie-PD	Nie	<b>PR</b>

Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
SD	Nie-PD	Nie	<b>SD</b>
PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	<b>PD</b>
Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	<b>PD</b>
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	<b>PD</b>

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*).

Ponadto w przypadku raka gruczołu krokowego progresję choroby można określić na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml [3].

Systematyczna kontrola po zakończeniu leczenia umożliwi wykrycie wczesnej wznowy choroby nowotworowej i rozpoczęcie kolejnej linii terapii. Regularne badania, w pierwszych kilku latach po leczeniu są zalecane co 3-6 miesięcy w przypadku chorych poddanych leczeniu radykalnemu, natomiast w przypadku pacjentów z chorobą przerzutową – częściej, w zależności od stanu klinicznego. Jeśli pomiędzy tymi wizytami wystąpią inne dolegliwości, należy szybko skontaktować się z lekarzem. Rutynowa kontrola po leczeniu raka gruczołu krokowego powinna obejmować wywiad i ocenę stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA) oraz, w razie potrzeby, badanie *per rectum*. Dodatkowo, w razie wskazań klinicznych lekarz może zdecydować o wykonaniu biopsji, badania rentgenowskiego kości, tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego lub innych [52], [62].

**Tabela 11. Zalecane badania kontrolne u chorych na raka gruczołu krokowego [62].**

Kategoria chorych	Badanie kontrolne	Częstotliwość
<b>Rak gruczołu krokowego</b>	Badanie podmiotowe, ocena stężenie PSA	Po 3 miesiącach od zakończenia leczenia, co 6 miesięcy przez 3 lata, następnie co 12 miesięcy
	Badanie <i>per rectum</i>	j.w.

## 2.7.2. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 stycznia 2024 roku [3], w Polsce w terapii raka gruczołu krokowego (C61) refundowany jest szereg substancji czynnych, które zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka gruczołu krokowego (C61), z podziałem na kategorię dostępności [3] (stan na styczeń 2024).**

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
<p><b>Leki refundowane w ramach refundacji aptecznej (część A)</b></p>	<p><u>Grupa limitowa 237.0, Leki przeciwnowotworowe - antagoniści hormonów i leki zbliżone - degareliks):</u>                      - degareliks - zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego, poziom odpłatności – ryczałt;</p> <p><u>Grupa limitowa 129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę:</u>                      - goserelina – rak prostaty, poziom odpłatności: ryczałt;                      - leuprorelina - rak prostaty, poziom odpłatności: ryczałt;                      - tryptorelina - rak prostaty, poziom odpłatności: ryczałt.</p>
<p><b>Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C)</b></p>	<p>We wskazaniu C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego): bikalutamid, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, dokсорubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, winkrystyna, winorelbina</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatne.</p>
<p><b>Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C, załącznik C.87a, b)</b></p>	<p><u>Octan abirateronu – we wskazaniu NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO w przypadku (załącznik C.87.a):</u>                      - leczenia dorosłych pacjentów na nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej; wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona <math>\geq 8</math>, obecność <math>\geq 3</math> przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). Leczenie należy rozpocząć najpóźniej po trzech miesiącach od wdrożenia deprivacji androgenowej.                      albo                      - leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie,                      albo                      - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o docetaksel, 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).</p> <p><u>Octan abirateronu – we wskazaniu NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO w przypadku (załącznik C.87.b):</u>                      - leczenia dorosłych pacjentów na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel,                      albo                      - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT <math>\leq 10</math> mies.).</p>

Kategoria dostępności w ramach refundacji	Substancja czynna
	<p>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).</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatne.</p>
<p><b>Leki stosowane w ramach programów lekowych (część B) [poziom refundacji 100%]</b></p> <p><b>Program lekowy B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”</b></p>	<p>Leki refundowana w ramach programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- apalutamid;</li> <li>- darolutamid;</li> <li>- enzalutamid;</li> <li>- kabazytaksel;</li> <li>- olaparyb;</li> <li>- dichlorek radu (Ra-223)</li> </ul> <p>Skrótowe definicje wskazania objętego refundacją w ramach programu lekowego:</p> <p>Apalutamid – leczenie wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC).</p> <p>Apalutamid, darolutamid albo enzalutamid – leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC).</p> <p>Enzalutamid, kabazytaksel, olaparyb albo dichlorek radu Ra-223 – leczenie <u>opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC).</u></p> <p>W ramach leczenia mCRPC enzalutamid stosuje się przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) lub po zastosowanie docetakselu.</p> <p>W ramach leczenia mCRPC kabazytaksel stosuje się u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem.</p> <p>W ramach leczenia mCRPC leczenie olaparybem stosuje się po progresji podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji, u pacjentów z obecnością patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) genu BRCA1 lub BRCA2.</p> <p>W ramach leczenia mCRPC Ra-223 stosuje się u pacjentów z po progresji co najmniej dwóch linii terapii systemowej, z potwierdzonymi przerzutami do kości i nieobecnością przerzutów do narządów wewnętrznych.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatne.</p>

**Aktualnie, olaparyb w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.**

## **2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w

poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej na świecie dotyczące leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, opublikowane po 2017 roku. Z uwagi na fakt, że jedyne odnalezione polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologicznego odnoszące się do leczenia omawianej jednostki chorobowej [9] pochodzą z 2013 roku i są nieaktualne, nie zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (stan na styczeń 2024).**

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<p><b>PTU (Polskie Towarzystwo Urologiczne/ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) – wytyczne polskie [11], [147]</b></p>	<p><b>2019</b></p>	<p><b>Terapie przedłużające życie dla raka gruczołu krokowego opornego na kastrację</b></p> <p>Przed rozpoznaniem raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer - CRPC) należy upewnić się, że poziom testosteronu wynosi &lt; 50 ng/dl (silna rekomendacja).</p> <p>Klasyfikacja, omawianie i leczenie chorych z przerzutowym CRPC (mCRPC) powinny odbywać się w multidyscyplinarnym zespole (silna rekomendacja).</p> <p>U chorych z mCRPC zaleca się leczenie przedłużające życie. Decyzję o wyborze typu leczenia pierwszego rzutu należy podjąć na podstawie stanu ogólnego, objawów i chorób współistniejących chorego, lokalizacji oraz zaawansowania choroby, preferencji pacjenta czy z wykorzystaniem informacji odnośnie uprzednio zastosowanego leczenia raka w stadium wrażliwości na kastrację tj. hormonowrażliwego (w kolejności alfabetycznej: abirateron, docetaksel, enzalutamid, rad-223, sipuleucel-T) (silna rekomendacja).</p> <p>Terapie cytotoksyczne w przypadku choroby opornej na kastrację:</p> <p>U chorych z mCRPC będących dobrymi kandydatami do leczenia cytotoksycznego zaleca się chemioterapię - docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie (silna rekomendacja).</p> <p>U chorych z mCRPC po terapii docetaksem zaleca się włączenie terapii przedłużającej życie pod postacią np. abirateronu, kabazytakselu, enzalutamidu czy radu-223 (silna rekomendacja).</p> <p>Druga linia leczenia mCRPC powinna być ustalona na podstawie stanu ogólnego chorego przed rozpoczęciem leczenia, preferencjach czy chorobach współistniejących chorego oraz zaawansowania choroby (silna rekomendacja).</p> <p><b>Terapie wspomagające w przypadku choroby opornej na kastrację:</b></p> <p>U chorych z mCRPC i przerzutami do kości zaleca się zastosowanie farmakologicznej prewencji powikłań kostnych (silna rekomendacja).</p> <p>W trakcie leczenia denosumabem czy bifosfonianami zaleca się suplementację wapniem i witaminą D (silna rekomendacja)</p> <p>Bolesne przerzuty do kości powinny być wcześniej leczone paliatywnie, np. metodą radioterapii z odpowiednim uzupełniającym leczeniem przeciwbólowym (silna rekomendacja).</p> <p>U chorych z uciskiem na rdzeń kręgowy zaleca się natychmiastowe włączenie kordykosteroidów w wysokich dawkach oraz leczenie chirurgiczne z uzupełniającą radioterapią. Jeśli chory nie kwalifikuje się do operacji, zaleca się zastosowanie wyłączenie radioterapii (silna rekomendacja).</p> <p><b>Choroba oporna na kastrację bez obecności przerzutów:</b></p> <p>U chorych M0 z mCRPC i dużym ryzykiem rozwinięcia przerzutów (czas podwojenia PSA ≤ 10 miesięcy) zaleca się włączenie leczenia apalutamidem lub enzalutamidem w celu odroczenia czasu do wystąpienia przerzutów (silna rekomendacja).</p> <p><b>W dokumencie [147] (brak daty publikacji) przedstawiono prawdopodobnie zaktualizowane wytyczne.</b></p>



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p><b><u>Leczenie pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem stercza</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczenie docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie lub 50 mg/m<sup>2</sup> co 2 tygodnie) jest wartościową opcją terapeutyczną u chorych na mCRPC zarówno przed, jak i po stosowaniu NHA (I, A).</li> <li>- Nie należy stosować leczenia tradycyjnymi antyandrogenami (słabe, odwracalne blokery AR, np. flutamid, bicalutamid) u chorych na mCRPC w zastępstwie leków o udowodnionej aktywności (I, A).</li> <li>- Octan abirateronu i enzalutamid są lekami stosowanymi w pierwszej linii leczenia systemowego u bezobjawowych/skąpoobjawowych chorych na mCRPC w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1) (I, A).             <ul style="list-style-type: none"> <li>- W praktyce klinicznej nie zaleca się stosowania NHA u chorych wcześniej eksponowanych na leki z tej grupy (II, B).</li> </ul> </li> <li>- U chorych na mCRPC kwalifikowanych do leczenia systemowego należy udokumentować kastracyjne stężenie testosteronu i utrzymywać je w trakcie terapii (I, A).             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kabazytaksel nie powinien być stosowany w pierwszej linii chemioterapii u chorych na mCRPC (I, A).</li> <li>- U chorych na mCRPC z grupy wysokiego ryzyka [przerzuty do wątroby lub wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia ADT, lub obecność co najmniej 4 z czynników (LDH &gt; N, ECOG = 2, przerzuty narządowe, hipoalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT)] należy rozważyć zastosowanie docetakselu przed NHA (II, B).</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Leczenie drugiej i kolejnych linii chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Decyzja o zmianie leczenia powinna być podjęta w momencie stwierdzenia pierwszych objawów progresji procesu nowotworowego — optymalnie przed wystąpieniem poważnych objawów mogących istotnie ograniczyć możliwości dalszego leczenia (IV, B).</li> <li>- U chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu, którzy wcześniej nie byli leczeni NHA, należy zastosować octan abirateronu lub enzalutamid (I, A).</li> <li>- Rad-223 jest wskazany do leczenia chorych na mCRPC z przerzutami zlokalizowanymi przede wszystkim w układzie kostnym, u których doszło do niepowodzenia chemioterapii lub nie ma możliwości jej zastosowania (I, A).             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nie należy łączyć Rad-223 z uwagi na brak korzyści klinicznych z takiego postępowania i wysokie ryzyko złamań (II, B).</li> <li>U chorych na mCRPC po niepowodzeniu NHA i docetakselu należy zastosować kabazytaksel (I, A).</li> </ul> </li> <li>- Ze względu na porównywalną skuteczność (w odniesieniu do wpływu na OS) przy jednocześnie niższej toksyczności preferowana jest niższa (20 mg/m<sup>2</sup>) w stosunku do standardowej (25 mg/m<sup>2</sup>) dawka kabazytakselu (II, B).</li> <li>- U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA, u których w tkance nowotworowej stwierdza się obecność mutacji BRCA1 lub BRCA2, należy zastosować olaparyb (I, A).             <ul style="list-style-type: none"> <li>- U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA i docetakselem, u których występują kliniczne wykładniki odróżnicowania neuroendokrynnego lub takie odróżnicowanie potwierdzono w biopsji, należy zastosować chemioterapię opartą na pochodnych platyny (III, B)</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>W wytycznych odniesiono się do zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka gruczołu krokowego</u></b></p> <p>Aktualnie olaparyb jest zarejestrowany w Europie w terapii chorych na wcześniej lezonego (NHA) mCRPC z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 oraz u chorych na mCRPC w ramach pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem. <b>Rejestracja skojarzenia abirateronu i olaparybu u chorych na mCRPC (nieselekcjonowanych pod kątem zaburzeń genów naprawy DNA) oparta jest na wynikach badania PROpel, w którym wykazano znamienne poprawę PFS (0,61; 95% CI 0,49–0,74) bez istotnego wpływu na OS (dane niedojrzałe).</b></p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>Inne leki z grupy PARPi (rukaparyb i niraparyb) również były badane w populacji chorych na mCRPC z zaburzeniami HRR. W badaniu III fazy TRITON3 rukaparyb porównano z leczeniem z wyboru lekarza (docetaksel lub NHA) u chorych na mCRPC z uszkodzonymi genami homologicznej naprawy DNA (BRCA1, BRCA2 lub ATM) po niepowodzeniu NHA. W badaniu tym zastosowanie rukaparybu wiązało się ze znamienym zmniejszeniem względnego ryzyka progresji obrazowej w porównaniu z leczeniem z wyboru lekarza (HR = 0,61; 95% CI 0,47–0,80) przy medianach rPFS wynoszących 10,2 miesiąca (rukaparyb) i 6,4 miesiąca (ramię kontrolne). Co więcej wykazano również, że rukaparyb znamiennie zmniejszał ryzyko progresji w porównaniu z docetaksel (HR = 0,53; 95% CI 0,47–0,80) przy medianach rPFS wynoszących 11,2 miesiąca (rukaparyb) i 8,3 miesiąca (docetaksel). Nie zaobserwowano jednak znamiennej przewagi rukaparybu w porównaniu z ramieniem kontrolnym czy bezpośrednio w porównaniu z docetaksel w odniesieniu do OS. Wyniki badania TRITON3 stanowią dowód na wysoką aktywność inhibitorów PARP stosowanych u chorych na mCRPC bezpośrednio po niepowodzeniu NHA (przed chemioterapią docetaksel)</p> <p style="text-align: center;"><b>Poziomy jakości dowodów naukowych:</b></p> <p>I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych</p> <p>III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów.</p> <p style="text-align: center;"><b>Kategorie rekomendacji:</b></p> <p>A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p>B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</p> <p>C — wskazania określane indywidualnie</p>
<p><b>ESMO (European Society for Medical Oncology) – wytyczne europejskie [53],[13]</b></p>	<p><b>2020 (aktualizacja: 2023)</b></p>	<p style="text-align: center;"><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego odpornego na kastrację:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwsza linia: abirateron, docetaksel, enzalutamid, rad-223 (dla pacjentów z przerzutami tylko do kości);</li> <li>- druga linia: abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, rad-223.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Zalecenia odnoszące się do leczenia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- abirateron lub enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] są rekomendowane u mężczyzn bezobjawowych /z łagodnymi objawowymi z mCRPC, niestosujących uprzednio chemioterapii [I, A];</li> <li>- docetaksel [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] jest rekomendowany u mężczyzn z mCRPC [I, A];</li> <li>- u pacjentów z mCRPC po leczeniu docetaksel, opcjami rekomendowanymi są: abirateron, ESMO-MCBS v1.1.1 wynik 4], enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] oraz kabazytaksel [punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3] [I, A];</li> <li>- u pacjentów z przerzutami do kości z powodu CRPC z ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych szkieletowych zdarzeń rekomenduje się stosowanie bisfosfonianów lub denosumabu [I, B];</li> <li>- rad-223 [ESMO-MCBS v1.1 wynik 5] jest rekomendowany u mężczyzn z objawowym mCRPC z przewagą zajęcia kości bez przerzutów do narządów trzewnych [I, B];</li> <li>- rad-223 nie jest rekomendowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizolonem [I, E];</li> <li>- zastosowanie drugiego inhibitora aromatazy (abirateronu po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest rekomendowane [II, D].</li> </ul> <p style="text-align: center;">Leczenie celowane (medycyna precyzyjna)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie linii zarodkowej w kierunku mutacji BRCA2 i innych genów DDR związanych z zespołami predyspozycji do raka jest zalecane u</li> </ul>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>pacjentów z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku raka i powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty [III, B];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z mCRPC należy rozważyć badanie guza pod kątem mutacji genów naprawy DNA (lub niestabilności mikrosatelitarnej) [III, B];             <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z patogennymi mutacjami zidentyfikowanymi w badaniach guza powinni być kierowani na badania linii zarodkowej do poradnictwa genetycznego [IV, A];</li> </ul> </li> <li>- olaparyb można rozważyć po nowych lekach hormonalnych u pacjentów z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 [I, B].</li> </ul> <p><u>Rekomendacje odnoszące się do leczenia mCRPC z aktualizacji wytycznych z 2023 roku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- olaparyb należy rozważyć po zastosowaniu nowych inhibitorów osi receptora androgenowego (z lub bez wcześniejszego leczenia taksanami) u pacjentów z mCRPC i mutacjami BRCA1/2 [I, B; ESMO-MCBS v1.1 wynik 4];</li> <li>- u pacjentów z mCRPC, którzy otrzymali nowy inhibitor osi receptora androgenowego (abirateron, apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) i docetaksel, należy zastosować następujące leczenie u pacjentów uznanych za odpowiednich do rozpoczęcia takiego leczenia:</li> <li>- z 177Lu-PSMA-617 u mężczyzn z rakiem z ekspresją PSMA (ang. prostate-specific membrane antygen) w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)-PSMA i bez ekspresji PSMA [I, A; ESMO-MCBS v1.1 wynik 4];             <ul style="list-style-type: none"> <li>- kabazytaksel [I, A; ESMO-MCBS v1.1 wynik 3].</li> </ul> </li> </ul> <p><b>W wytycznych wspomniano o wynikach będącego w toku badania PROpel, dotyczącego zastosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem (lub prednizolonem) w leczeniu pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie [ESMO-MCBS v1.1 wynik 2].</b></p> <p><u>Poziom i siła dowodów</u> Poziom wiarygodności danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I - dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności;</li> <li>II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością;</li> <li>III – prospektywne badania kohortowe;</li> <li>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolna;</li> <li>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</li> </ul> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A - mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane;</li> <li>B – mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane;</li> <li>C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, opcjonalne;</li> <li>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym wynikom, generalnie niezalecane;</li> <li>E - mocne dowody przeciwko skuteczności lub niepożądanym wynikom, nigdy nie zalecane</li> </ul>
<p><b>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) – wytyczne hiszpańskie [54]</b></p>	<p><b>Wytyczne z 2020, opublikowane w 2021 roku</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego CRPC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- docetaksel - prednizon powinny być pierwszą opcją u pacjentów z objawami, którzy otrzymywali wyłącznie terapie oparte na deprywacji androgenów. U pacjentów bezobjawowych lub z łagodnymi objawami zaleca się docetaksel, abirateron-prednizon lub enzalutamid (I, A);</li> <li>- u pacjentów z przerzutowym CRPC, u których nastąpiła progresja choroby po docetakselu, zaleca się abirateron-prednizon, enzalutamid lub kabazytaksel (I, A);</li> </ul>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>- u pacjentów z przerzutowym CRPC, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu terapii antyandrogenowej nowej generacji, zaleca się stosowanie docetakselu-prednizonu (I, B);</p> <p>- kabazytaksel jest wskazany jako lek trzeciej linii po sekwencji docetakselu i inhibitora ukierunkowanego na sygnalizację androgenową (I, A);</p> <p>- u pacjentów z przerzutowym CRPC z objawowymi przerzutami do kości i przeciwwskazaniami lub progresją po docetakselu można rozważyć zastosowanie radu-223 (I, B).</p> <p><u>Agresywne warianty raka gruczołu krokowego:</u></p> <p>- chemioterapia oparta na platynie powinna być traktowana jako pierwsza opcja w leczeniu przerzutowego CRPC z kliniczno-patologicznymi cechami agresywnego wariantu raka gruczołu krokowego (II, B).</p> <p><u>Nowe terapie w leczeniu przerzutowej choroby:</u></p> <p>- olaparyb jest zalecany u chorych przerzutowym CRPC z mutacją BRCA1/BRCA2 po progresji po zastosowaniu co najmniej jednej terapii nowej generacji celowanej na receptory androgenowe (AR) [I, A];</p> <p>- inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych mogą być rozważane u pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną lub niedoborem genów naprawy DNA (ang. mismatch repair deficiency) [II, B];</p> <p>- aktualnie nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać stosowanie inhibitorów Akt (kinaza) [I, C] lub terapii radioligandowej w leczeniu przerzutowego CRPC [II, B].</p> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu mCRPC.</b></p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>I: dowody pochodzą z co najmniej jednego, poprawnie randomizowanego badania kontrolowanego badania;</p> <p>II: Dowody pochodzące z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych przypadków badań analitycznych; (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka), lub z wielu serii czasowych lub istotnych wyników niekontrolowanych eksperymentów;</p> <p>III: Dowody pochodzące z opinii uznanych autorytetów opartych na doświadczeniu klinicznym; doświadczenia, badania opisowe lub raporty komitetów ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</p> <p>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</p> <p>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</p> <p>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</p>
EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG - wytyczne europejskie [55]	2023	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego mCRPC</u></p> <p>- leczenie powinno być dobrane na podstawie stanu sprawności, objawów, obecności chorób współistniejących, umiejscowienia i rozległości nowotworu, profilu genomowego, preferencji pacjenta oraz prowadzonej wcześniej terapii hormonalnej. Do zalecanych leków należą (w kolejności alfabetycznej): abirateron, kabazytaksel, docetaksel, enzalutamid, olaparyb, rad-223 oraz sipuleucel-T (silna rekomendacja);</p> <p>- pacjentom z mCRPC którzy kwalifikują się do terapii cytotoksycznej i nie byli leczeni wcześniej chemioterapią można zaoferować docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie (silna rekomendacja);</p> <p>- należy zaoferować pacjentom z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem dalsze opcje leczenia przedłużające życie, w tym</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<p>abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, rad-223 i olaparyb w przypadku mutacji genów związanych z procesem naprawy DNA drogą rekombinacji homologicznej (HRR) (silna rekomendacja);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dalsze decyzję dotyczące leczenia mCRPC należy podejmować w zależności od stanu sprawności pacjenta, wcześniejszego leczenia, objawów, chorób współistniejących, profilu genowego, nasilenia choroby i preferencji chorego (silna rekomendacja);</li> <li>- należy zaoferować abirateron lub enzalutamid pacjentom wcześniej leczonym jedną lub dwoma liniami chemoterapii (silna rekomendacja);             <ul style="list-style-type: none"> <li>- należy unikać stosowania po sobie leków nakierowanych na receptor androgenowy (słaba rekomendacja);</li> <li>- należy zaproponować chemioterapię pacjentom wcześniej leczonym abirateronem lub enzalutamidem (silna rekomendacja);</li> <li>- należy zaproponować kabazytaksel pacjentom wcześniej leczonym docetakselem (silna rekomendacja);</li> </ul> </li> <li>- należy zaoferować kabazytaksel pacjentom wcześniej leczonym docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu 12 miesięcy leczenia abirateronem lub enzalutamidem (silna rekomendacja).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Nowe terapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- należy zaoferować inhibitory poli(ADP-rybozy) (PARP) wcześniej leczonym pacjentom z mCRPC, u których jest obecna odpowiednia mutacja genów związanych z naprawą DNA (silna rekomendacja);</li> <li>- należy zaproponować 177Lu-PSMA-617 wcześniej leczonym pacjentom z mCRPC z co najmniej jedną zmianą przerzutową, z wysoką ekspresją PSMA (przewyższającą wychwyty w wątrobie) w diagnostycznym skanie PET/CT PSMA ze znakowanym radioizotopem (silna rekomendacja).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu mCRPC.</b></p> <p style="text-align: center;"><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów.</p>
<p><b>NICE – wytyczne brytyjskie [56]</b></p>	<p><b>2019 (aktualizacja 2021)</b></p>	<p style="text-align: center;">Wytyczne dotyczące leczenia początkowego przerzutowego raka prostaty</p> <p>Wytyczne wskazują na konieczność rozpoczęcia leczenia docetakselem (o ile nie występują przeciwwskazania) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenowej, którego podawanie należy rozpocząć w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia deprywacji androgenowej, w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> (bez lub z dodatkiem prednizolonu). Rekomenduje się również obustronną orchidektomię u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty jako alternatywę terapii antagonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący.</p> <p>W pierwszej linii leczenia choroby z przerzutami nie zaleca się skojarzonej blokady androgenowej. W przypadku osób z przerzutowym rakiem stercza, które akceptują ryzyko wpływu na przeżycie i możliwość wystąpienia ginekomastii, ale chcą zachować funkcje seksualne, rekomenduje się stosowanie monoterapii antyandrogenowej – bikalutamid (150 mg).</p> <p>U osób z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, które przyjmują bikalutamid w monoterapii i które nie utrzymują zadowalających funkcji seksualnych, należy rozpocząć terapię deprywacją androgenową i przerwać leczenie bikalutamidem.</p> <p style="text-align: center;"><b>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu mCRPC.</b></p> <p style="text-align: center;">Nie podano siły rekomendacji jak również oceny poziomu dowodów naukowych.</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - wytyczne amerykańskie (USA) [19]</b></p>	<p><b>2023</b></p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego (M1) CRPC (gruczolakoraka):</p> <p><u>a) Pacjenci wcześniej nieleczeni docetakselem/nieleczeni wcześniej nowymi lekami hormonalnymi*</u></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- abirateron (kategoria 1);</li> <li>- docetaksel (kategoria 1);</li> <li>- enzalutamid (kategoria 1);</li> </ul> <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niraparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA (kategoria 1);</li> <li>- olaparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA (kategoria 1);</li> <li>rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1);             <ul style="list-style-type: none"> <li>- sipuleucel-T (kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>- talazoparyb/enzalutamid dla pacjentów z mutacjami HRR (kategoria 1);</li> </ul> <p>Inne rekomendowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inna drugorzędowa terapia hormonalna.</li> </ul> <p><u>b) Pacjenci po wcześniejszym leczeniu nowymi lekami hormonalnymi*/bez leczenia docetakselem:</u></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- docetaksel (kategoria 1)</li> </ul> <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kabazytaksel/karboplatyna;</li> <li>- niraparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA (kategoria 2B);</li> <li>- olaparyb w przypadku pacjentów z mutacjami genów HRR (kategoria 1);</li> <li>- rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1);             <ul style="list-style-type: none"> <li>- rukaparyb w przypadku mutacji BRCA;</li> <li>- sipuleucel-T;</li> </ul> </li> <li>- talazoparyb/enzalutamid dla pacjentów z mutacjami HRR (kategoria 2B);</li> </ul> <p>Inne zalecane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- abirateron;</li> <li>- abirateron + deksametazon;</li> <li>- enzalutamid;</li> <li>- inna drugorzędowa terapia hormonalna.</li> </ul> <p><u>c) Pacjenci wcześniej leczeni docetakelem/nieleczeni nowymi lekami hormonalnymi:</u></p> <p>Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- abirateron (kategoria 1);</li> <li>- kabazytaksel;</li> <li>- enzalitamid (kategoria 1);</li> </ul> <p>Przydatne w pewnych okolicznościach:</p>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- kabazytaksel/karboplatyna;</li> <li>- mitoksantron w leczeniu paliatywnym u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii;               <ul style="list-style-type: none"> <li>- niraparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA;</li> <li>- olaparyb/abirateron dla pacjentów z mutacjami BRCA;</li> </ul> </li> <li>- rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1);               <ul style="list-style-type: none"> <li>- sipuleucel-T;</li> </ul> </li> <li>- talazoparyb/enzalutamid dla pacjentów z mutacjami HRR;               <ul style="list-style-type: none"> <li>Inne rekomendowane opcje:</li> <li>- inna drugorzędowa terapia hormonalna.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>d) Pacjenci po wcześniejszym leczeniu docetakselem i nowymi terapiami hormonalnymi*</u></p> <p style="padding-left: 40px;">Preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kabazytaksel (kategoria 1);</li> <li>- ponownie docetaksel;</li> </ul> <p style="padding-left: 40px;">Przydatne w pewnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kabazytaksel/karboplatyna;</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mitoksantron w leczeniu paliatywnym u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii;               <ul style="list-style-type: none"> <li>- olaparyb w przypadku pacjentów z mutacjami HRR (kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>- pembrolizumab w przypadku pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) wynikającą z zaburzeń w genach odpowiadających za naprawę DNA (dMMR) lub TMB<math>\geq</math>10 mut/Mb;</li> <li>- mitoksantron w terapii paliatywnej u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii;               <ul style="list-style-type: none"> <li>- rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1);</li> <li>- rukaparyb w przypadku mutacji BRCA;</li> </ul> </li> <li>- antygen błonowy swoisty dla prostaty znakowany lutetem-177(Lu-177 – PSMA-617) w przypadku przerzutów PSMA-dodatnich               <ul style="list-style-type: none"> <li>Inne zalecane terapie:</li> <li>- abirateron;</li> <li>- enzalutamid;</li> <li>- inna drugorzędowa terapia hormonalna.</li> </ul> </li> </ul> <p>* leki hormonalne nowej generacji (NHA) obejmują abirateron, enzalutamid, darolutamid lub apalutamid.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba że wskazano inaczej</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna          Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna          Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna          Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</p>
American Society of Clinical Oncology	2021/2023	<b>Zidentyfikowane wytyczne odnoszą się do nieodpowiedniej populacji pacjentów, tj. do terapii początkowej pacjentów z nieopornym na kastrację (niekastrowanym) rakiem gruczołu krokowego, w związku z czym odstąpiono od ich opisania.</b>

Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje												
<b>(ASCO) – wytyczne amerykańskie [57]</b>														
<b>American Urological Association (AUA)/ American Society for Radiation Oncology (ASTRO)/Society of Urologic Oncology (SUO) - wytyczne amerykańskie [58]</b>	2023	<p>Wytyczne dotyczące leczenia mCRPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjentom z nowo zdiagnozowanym przerzutowym CRPC należy zaoferować kontynuację terapii deprywacji androgenowej z octanem abirateronu z prednizonem, docetaksel lub enzalutamid (silna rekomendacja, jakość dowodów A [octan abirateronu+prednizon i enzalutamid]/B [docetaksel]);</li> <li>- pacjentom z przerzutowym CRPC, którzy są asymptomatyczni lub z minimalnymi objawami choroby można zaoferować sipuleucel-T (rekomendacja warunkowa, jakość dowodów B);</li> <li>- pacjentom z przerzutowym CRPC i objawowymi przerzutami do kości i bez znanych przerzutów do narządów trzewnych lub limfadenopatii &gt;3 cm można zaoferować stosowanie radu-223 (silna rekomendacja, jakość dowodów: B);</li> <li>- w leczeniu sekwencyjnym należy wziąć pod uwagę wcześniejsze terapie i rozważyć terapie o alternatywnym mechanizmie działania (umiarkowana rekomendacja; jakość dowodów: B);</li> <li>- pacjentom z przerzutowym CRPC, którzy wcześniej otrzymali terapię docetakselem z lub bez octanu abirateronu z prednizonem lub enzalutamid, należy zaoferować kabazytaksel (rekomendacja warunkowa, jakość dowodów B);</li> <li>- pacjentom z przerzutowym CRPC, którzy wcześniej otrzymali terapię docetakselem i octanem abirateronu z prednizonem lub enzalutamid, klinicyści powinni raczej zalecać kabazytaksel niż alternatywną terapię ukierunkowaną na szlak androgenowy (silna rekomendacja, jakość dowodów: B).</li> </ul> <p><b>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu mCRPC.</b></p> <p><b>Nomenklatura stosowana w wytycznych</b></p> <table border="1" data-bbox="703 938 2031 1377"> <thead> <tr> <th data-bbox="703 938 943 1015">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="943 938 1301 1015">Jakość dowodów A (wysoka pewność)</th> <th data-bbox="1301 938 1621 1015">Jakość dowodów B (średnia pewność)</th> <th data-bbox="1621 938 2031 1015">Jakość dowodów C (niska pewność)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="703 1015 943 1206"> <b>Silna rekomendacja (korzyść netto lub szkoda istotna)</b> </td> <td data-bbox="943 1015 1301 1206">           - korzyści &gt;ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie);            - korzyść netto (lub szkoda netto) jest znaczna;            - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków i jest mało prawdopodobne, aby przyszłe badania zmieniły pewność         </td> <td data-bbox="1301 1015 1621 1206">           - korzyści &gt;ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie);            - korzyść netto (lub szkoda netto) jest znaczna;            - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić pewność         </td> <td data-bbox="1621 1015 2031 1206">           - korzyści &gt;ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie);            - korzyść netto (lub szkoda netto) jest znaczna;            - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody prawdopodobnie zmienią pewność         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="703 1206 943 1377"> <b>Umiarkowana rekomendacja (umiarkowana korzyść netto lub szkoda)</b> </td> <td data-bbox="943 1206 1301 1377">           - korzyści &gt;ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie);            - korzyść netto (lub szkoda netto) jest umiarkowana;            - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków i jest mało         </td> <td data-bbox="1301 1206 1621 1377">           - korzyści &gt;ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie);            - korzyść netto (lub szkoda netto) jest umiarkowana;            - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić pewność         </td> <td data-bbox="1621 1206 2031 1377">           - korzyści &gt;ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie);            - korzyść netto (lub szkoda netto) jest umiarkowana;            - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody prawdopodobnie zmienią pewność         </td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Jakość dowodów A (wysoka pewność)	Jakość dowodów B (średnia pewność)	Jakość dowodów C (niska pewność)	<b>Silna rekomendacja (korzyść netto lub szkoda istotna)</b>	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest znaczna; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków i jest mało prawdopodobne, aby przyszłe badania zmieniły pewność	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest znaczna; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić pewność	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest znaczna; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody prawdopodobnie zmienią pewność	<b>Umiarkowana rekomendacja (umiarkowana korzyść netto lub szkoda)</b>	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest umiarkowana; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków i jest mało	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest umiarkowana; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić pewność	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest umiarkowana; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody prawdopodobnie zmienią pewność
Siła rekomendacji	Jakość dowodów A (wysoka pewność)	Jakość dowodów B (średnia pewność)	Jakość dowodów C (niska pewność)											
<b>Silna rekomendacja (korzyść netto lub szkoda istotna)</b>	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest znaczna; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków i jest mało prawdopodobne, aby przyszłe badania zmieniły pewność	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest znaczna; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić pewność	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest znaczna; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody prawdopodobnie zmienią pewność											
<b>Umiarkowana rekomendacja (umiarkowana korzyść netto lub szkoda)</b>	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest umiarkowana; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków i jest mało	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest umiarkowana; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić pewność	- korzyści >ryzyka/obciążenia (lub odwrotnie); - korzyść netto (lub szkoda netto) jest umiarkowana; - dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody prawdopodobnie zmienią pewność											



Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region Organizacja Referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje			
			prawdopodobne, aby przyszłe badania zmieniły pewność		
		<b>Rekomendacja warunkowa (korzyść lub szkoda netto porównywalna z innymi opcjami)</b>	- korzyści są równe ryzyku/obciążeniu; - najlepsze działanie zależy od indywidualnej sytuacji pacjenta; - przyszłe badania raczej nie zmienią pewności	- korzyści są równe ryzyku/obciążeniu; - najlepsze działanie zależy od indywidualnej sytuacji pacjenta; - przyszłe badania mogą zmienić pewność	- stosunek korzyści do szkód/obciążenia jest niejasny; - korzyść netto (lub szkoda) porównywalne z innymi opcjami; - alternatywne strategie mogą być równie rozsądnym wyborem; - lepsze dowody mogą zmienić pewność
		<b>Zasada kliniczna</b>	stwierdzenie dotyczące elementu opieki klinicznej, powszechnie akceptowane przez urologów lub innych klinicystów, dla którego mogą istnieć dowody w literaturze medycznej lub nie		
		<b>Opinia eksperta</b>	oświadczenie, osiągnięte w drodze konsensusu Panelu, oparte na wyszkoleniu klinicznym członków, doświadczeniu, wiedzy i ocenie, na które mogą istnieć lub nie dowody w literaturze medycznej		

CRPC – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego; HRR - Naprawa podwójnych pęknięć DNA metodą rekombinacji homologicznej; mCRPC - przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, M0 – brak przerzutów odległych; PSA – swoisty antygen sterczowy; PSMA - antygen błonowy swoisty dla prostaty, NHA – nowe leki hormonalne.

### Podsumowanie wytycznych odnoszących się do leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

W leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej rekomendują:

- nowe leki hormonalne (ang. *new hormonal agents*): abirateron [11], [13], [53], [54], [55], [19], [58] lub enzalutamid [11], [13], [53], [54], [55], [19], [58], [147] w przypadku pacjentów bez objawów lub z łagodnymi objawami mCRPC [53]-[13];
- rad-223 [11], [13], [53], [54], [55], [19], [58] dla pacjentów z przerzutami do kości, bez przerzutów do narządów trzewnych;
- docetaksel [11], [13], [53], [54], [55], [56], [19], [58];
- kabazytaksel [11], [13], [53], [54], [55], [19], [58] (zazwyczaj po docetakselu);
- sipuleucel-T [11], [19], [58];
- karboplatynę [19];
- olaparyb w monoterapii po zastosowaniu nowych leków hormonalnych, u pacjentów z mCRPC z mutacjami BRCA1 lub BRCA2 lub zaburzeniami procesu naprawy DNA metodą rekombinacji homologicznej (HRR) [13], [53], [54], [55], [19];
- <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 u mężczyzn z rakiem z ekspresją PSMA (ang. prostate-specific membrane antygen) w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)-PSMA i bez ekspresji PSMA [13], [53], [55].

Ponadto zalecane jest stosowanie leków działających ochronnie na kość, w celu przeciwdziałania złamaniom kości - denosumabu czy bifosfonianów [11], [13], [53].

Optymalna kolejność stosowania lub kombinacja ww. opcji terapeutycznych (abirateronu, enzalutamidu, radu-223, docetakselu i kabazytakselu, sipuleucelu-T) jest nadal nieznana. W praktyce decyzje dotyczące doboru leczenia podejmowane są z uwzględnieniem stanu ogólnego, objawów i chorób współistniejących pacjenta, lokalizacji oraz zaawansowania choroby, preferencji chorego czy uprzednio zastosowanego leczenia [11], [13], [53], [55].

**Z uwagi na datę wydania wytycznych i moment publikacji badania III fazy PROpel, w większości wytycznych nie odniesiono się do stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w leczeniu mCRPC.** W wytycznych polskich [147] wspomniano o rejestracji skojarzenia abirateronu i olaparybu u chorych na mCRPC (nieselekcjonowanych pod kątem zaburzeń genów naprawy DNA) w oparciu o wyniki badania PROpel. W najnowszych wytycznych NCCN [19] zarekomendowano stosowanie olaparybu z abirateronem dla pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA, wcześniej nieleczonych docetakselem/nieleczonych wcześniej nowymi lekami hormonalnymi, pacjentów po wcześniejszym leczeniu nowymi lekami hormonalnymi/bez leczenia docetakselem oraz wcześniej leczonych docetakselem/nieleczonych nowymi lekami hormonalnymi.

## **2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO OPORNEGO NA KASTRACJĘ**

Leczenie raka gruczołu krokowego, a szczególnie opornego na kastrację, stanowi nadal wyzwanie dla współczesnej medycyny. **Pomimo wprowadzenia w ciągu ostatnich lat istotnych zmian w leczeniu i refundacji rozpatrywanej jednostki chorobowej**, wciąż pozostaje wiele niezaspokojonych potrzeb w tym obszarze, z którymi borykają się chorzy oraz ich rodziny:

- **wciąż szczególnie niekorzystne 5-letnie wskaźniki przeżycia (około 30%) oraz mediana rzeczywistego czasu do progresji choroby** wynosząca do 10 miesięcy w przypadku I linii leczenia mCRPC; dodatkowo w Polsce wskaźniki przeżycia są niższe niż ogółem w Unii Europejskiej; stąd wysoce niezaspokojoną potrzebą jest sukcesywne opracowywanie i wprowadzenie do lecznictwa skutecznych **terapii dających możliwość długofalowego utrzymania odpowiedzi na leczenie przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu na jakość życia, w sytuacji, gdy całkowite wyleczenie choroby jest niemożliwe [59];**
- **po progresji podczas pierwszej linii leczenia** tylko 49% osób z mCRPC otrzymujących terapię pierwszego rzutu przedłużającą przeżycie kontynuuje leczenie drugiej linii po progresji, a tylko 43% otrzymuje terapię trzeciej linii [22], istnieje wyraźna niezaspokojona potrzeba wdrożenia najskuteczniejszego dostępnego leczenia jak najwcześniej, tj. już od pierwszej linii farmakoterapii, aby zmaksymalizować korzyści dla pacjenta;
- **dostęp do terapii o niskiej toksyczności, która nie powodowałaby uciążliwych działań niepożądanych, pogorszenia stanu sprawności i konieczności dodatkowych terapii/wizyt w placówkach służby zdrowia, co pozwoliłoby na zmniejszenie obciążenia ekonomicznego płatnika publicznego a także poprawiło komfort życia pacjenta i jego opiekunów.**

**Należy zaznaczyć, że od czasu rejestracji nowych leków hormonalnych (NHA) ponad 10 lat temu, nie pojawiły się nowe opcje terapeutyczne w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Najnowsza zarejestrowana strategia farmakoterapii obejmuje skojarzenie inhibitora poli-ADP-rybozy (PARP) i nowych leków hormonalnych.**

**W związku ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem w przypadku przerzutowego raka gruczołu krokowego, opornego na kastrację, istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba wprowadzenia skutecznego leczenia już od pierwszej linii leczenia.**

### 3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®), w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w postaci tabletek powlekanych 100 mg, 150 mg [1].

Interwencja wnioskowana - Lynparza® (olaparyb; tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) – wskazania oraz status rejestracyjny na terenie Unii Europejskiej

Zgodnie informacjami zawartymi w zaktualizowanej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® [1], olaparyb w postaci tabletek powlekanych wskazany jest do stosowania w leczeniu pacjentów z różnymi rakami: rakiem jajnika, rakiem piersi, gruczolakorakiem trzustki oraz rakiem gruczołu krokowego.

Zestawienie zarejestrowanych aktualnie przez EMA wskazań dla olaparybu w postaci tabletek powlekanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14. Zarejestrowane wskazania dla stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych, zgodnie z ChPL Lynparza® [1].**

Jednostka chorobowa	Treść zarejestrowanego wskazania
<p><b>Rak jajnika – olaparyb w monoterapii</b></p>	<p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny;</li> <li>leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.</li> </ul>
<p><b>Rak jajnika – olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem</b></p>	<p>Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination deficiency</i>, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji <i>BRCA1/2</i> i (lub) niestabilności genomu.</li> </ul>
<p><b>Rak piersi – olaparyb w monoterapii</b></p>	<p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową;</li> <li>monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii.</li> </ul> <p>U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.</p>

Jednostka chorobowa	Treść zarejestrowanego wskazania
<b>Gruczolakorak trzustki – olaparyb w monoterapii</b>	Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i> , u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.
<b>Rak gruczołu krokowego – olaparyb w monoterapii lub w terapii skojarzonej</b>	Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w: <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby;</li> <li>• <b>skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie [wskazanie stanowiące przedmiot wniosku].</b></li> </ul>

Leczenie produktem Lynparza® powinien rozpocząć i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

W przypadku stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, we wnioskowanej populacji tj. pacjentów z przerzutowym CRPC, nie ma konieczności wykonywania badań genomu [1].

**Należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie dla olaparybu w leczeniu skojarzonym z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem odpowiada zarejestrowanemu wskazaniu odnoszącemu się do leczenia pacjentów z przerzutowym CRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.**

#### Dawkowanie olaparybu i czas trwania terapii

Zalecana dawka olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu opanowania działań niepożądanych można rozważyć redukcję dawkowania, zgodnie z zaleceniami opisanymi w ChPL Lynparza® [1].

Gdy produkt Lynparza® jest stosowany w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu pacjentów z przerzutowym CRPC, dawka abirateronu wynosi 1000 mg doustnie raz na dobę. Abirateron należy podawać z prednizonem lub prednizolonem w dawce 5 mg doustnie dwa razy na dobę. Należy zapoznać się z pełną informacją o produkcie dotyczącą abirateronu [1].

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, gdy produkt leczniczy Lynparza® jest stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem. Leczenie analogiem gonadoliberyny (GnRH) należy kontynuować podczas leczenia u wszystkich pacjentów; alternatywnie, pacjenci powinni poddać się wcześniej obustronnej orchidektomii. Należy zapoznać się z informacją o produkcie zawierającym

abirateron. Nie ma danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania odnoszących się do powtórnego leczenia produktem leczniczym Lynparza® u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego [1].

#### Olaparyb – mechanizm działania na podstawie ChPL

Olaparyb należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, o kodzie ATC L01XX46. Pod względem mechanizmu działania jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3). Wykazano, że olaparyb hamuje wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, po zastosowaniu w monoterapii bądź w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami [1].

Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. *base excision repair*, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten zostaje zablokowany na DNA, co hamuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR (w tym *BRCA1* lub 2), pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców, co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione [1].

W badaniach nieklinicznych **na modelach raka gruczołu krokowego zgłoszono występowanie połączonego działania przeciwnowotworowego, gdy inhibitory PARP i leki hormonalne następnej generacji były podawane razem**. Enzym PARP uczestniczy w pozytywnej koregulacji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. *androgen receptor*, AR), co prowadzi do większej supresji genu docelowego dla AR, gdy szlaki sygnałowe PARP/AR zostają jednocześnie zahamowane. W innych badaniach nieklinicznych stwierdzono, że leczenie lekami z grupy nowej (następnej) generacji

hamuje transkrypcję niektórych genów HRR, wywołując tym samym niedobór HRR i zwiększoną wrażliwość na inhibitory PARP w mechanizmach niegenetycznych [1].

Synergistyczny efekt stosowania olaparybu i abirateronu (NHA) opiera się na wzajemnej interakcji z wykorzystaniem dwóch mechanizmów. W pierwszym z nich inhibitor PARP wzmacnia aktywność NHA poprzez deregulację ścieżki receptora androgenowego. W drugim natomiast NHA indukuje niedobór HRR (naprawy podwójnych pęknięć DNA drogą rekombinacji homologicznej) wzmacniając tym samym działanie inhibitora PARP. Olaparyb jako pierwszy został zarejestrowany w Unii Europejskiej do stosowania w skojarzeniu z NHA, w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Eksperti kliniczni brytyjskiej agencji NICE i zewnętrzna grupa oceniająca (EAG) zgodzili się, że mechanizm działania olaparybu jest inny w przypadku skojarzenia z nowymi lekami hormonalnymi niż w przypadku stosowania samego leku. Dzieje się tak, ponieważ połączenie to powoduje interakcję między szlakiem receptora androgenowego a szlakiem naprawy DNA. Oznacza to, że nowe leki hormonalne mogą nasilać działanie olaparybu w nowotworach bez mutacji BRCA, a olaparyb może zwiększać skuteczność nowych leków hormonalnych. Eksperti reprezentujący Prostate Cancer UK i eksperti kliniczni zgodzili się, że osoby bez mutacji BRCA, w tym osoby z mutacjami HRR innymi niż BRCA, również odnoszą istotne korzyści z leczenia olaparybem i abirateronem [146].

Szczegółowe informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Lynparza® (olaparyb) w postaci tabletek powlekanych (interwencji wnioskowanej) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 9.5).

### **Skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego**

Głównym badaniem klinicznym, w którym oceniano efektywność stosowania olaparybu (w skojarzeniu z abirateronem) w populacji pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego jest badanie III fazy o akronimie **PROpel, stanowiące podstawę rejestracji olaparybu, jako pierwszego inhibitora PARP we wnioskowanym wskazaniu** [1], [72].

Kluczowe informacje dotyczące metod przeprowadzenia ww. badania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Metody przeprowadzenia badania PROpel, dotyczącego zastosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego [1], [72].**

Metodyka	Badanie PROpel [1], [72]
Typ badania	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, III fazy
Populacja – główne kryteria włączenia	<p><b>Mężczyźni z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli pacjenci z gruczolakorakiem gruczołu krokowego, w fazie rozsiewu, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii lub nowych leków hormonalnych (NHA) z powodu mCRPC;</li> <li>- przed stadium mCRPC dozwolone było leczenie lekami z grupy NHA (z wyjątkiem abirateronu) bez progresji PSA (klinicznej lub radiologicznej) podczas leczenia, o ile leczenie to zostało przerwane co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>- leczenie lekami antyandrogenowymi pierwszej generacji (np. bikalutamidem, nilutamidem, flutamidem) także było dozwolone, o ile przestrzegano 4-tygodniowego okresu oczyszczenia organizmu z leku. Stosowanie docetakselu było dozwolone podczas leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego z powodu miejscowego raka gruczołu krokowego oraz w stadium przerzutowym hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego, o ile podczas lub bezpośrednio po takim leczeniu nie wystąpiły objawy progresji choroby;</li> <li>- wszyscy pacjenci otrzymali analog gonadoliberyny lub zostali wcześniej poddani obustronnej orchidektomii.</li> </ul>
Oceniane interwencje	<p>Grupa badana: olaparyb w dawce 300 mg [2 x 150 mg, tabletki] dwa razy na dobę+abirateron (1000 mg [2 x 500 mg, tabletki] raz na dobę)+ prednizon lub prednizolon w dawce 5 mg dwa razy na dobę</p> <p style="text-align: center;">vs</p> <p>grupa kontrolna: placebo+abirateron (1000 mg [2 x 500 mg, tabletki] raz na dobę)+ prednizon lub prednizolon w dawce 5 mg dwa razy na dobę</p>
Okres leczenia	Do wystąpienia radiologicznej progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Należy zaznaczyć, że badanie PROpel zostało dobrze zaprojektowane i cechowało się wysoką jakością metodologiczną (duża grupa pacjentów, randomizacja, podwójne zaślepienie, dodatkowo ocena głównego punktu końcowego przeprowadzona zarówno przez badacza jak i zamaskowanych, niezależnych ekspertów) a ponadto wybór komparatora (abirateronu stosowanego wraz z prednizonem lub prednizolonem), stanowił odzwierciedlenie rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu PROpel wykazano, że stosowanie olaparybu terapii skojarzonej z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem) w populacji pacjentów z przerzutowym CRPC, w porównaniu z placebo podawanym wraz z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem) wiąże się z:

- **istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) w ocenie badacza** [mediana rPFS: 24,8 miesiące w grupie badanej vs 16,6 miesięcy w grupie kontrolnej]; redukcja ryzyka radiologicznej progresji choroby lub zgonu w wyniku stosowania olaparybu wynosiła 34% [HR=0,66; 95% CI: 0,54; 0,81; p<0,0001];
- **istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) w centralnej ocenie przeprowadzonej przez zamaskowanych, niezależnych ekspertów** [mediana rPFS: 27,6 miesiące w grupie badanej vs 16,4 miesięcy w grupie kontrolnej]; redukcja ryzyka radiologicznej progresji choroby lub zgonu w wyniku stosowania olaparybu wynosiła 39% [HR=0,61; 95% CI: 0,49; 0,74; p<0,0001];



- **istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej** [mediana: 24,8 miesiące w grupie badanej vs 16,6 miesięcy w grupie kontrolnej]; redukcja ryzyka pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej w wyniku stosowania olaparybu wynosiła 26% [HR=0,74; 95% CI: 0,61; 0,90; p<0,05];
- **istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby lub zgonu** [mediana: 24,8 miesiące w grupie badanej vs 16,6 miesięcy w grupie kontrolnej]; redukcja ryzyka radiologicznej progresji choroby lub zgonu w wyniku stosowania olaparybu wynosiła 31% [HR=0,69; 95% CI: 0,59; 0,94; p<0,05];
- **istotnie statystycznie większą szansą na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie;**
- **nieistotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu** w czasie analizy pośredniej (dojrzałość danych: 40%) o 17% [HR=0,83; 95% CI: 0,66; 1,03; p=0,1126] oraz finalnej (dojrzałość danych 47,9%) o 19% [HR=0,81; 95% CI: 0,67; 1,00, p=0,544] [1], [72], [80].

Należy zaznaczyć, że istotne statystycznie i/lub klinicznie wydłużenie rPFS było obserwowane we wszystkich subpopulacjach wyodrębnionych za względu na status mutacji HRR, w tym BRCA. Niemniej jednak największe korzyści odnotowano w subpopulacji z mutacjami BRCA [1], [72].

**Tabela 16. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania PROpel, dotyczące zastosowania olaparybu w terapii skojarzonej z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w populacji pacjentów z przerzutowym CRPC [1], [72], [80].**

	Grupa badana: Olaparyb+abirateron+ prednizon lub prednizolon	Grupa kontrolna: Placebo+abirateron+ prednizon lub prednizolon	HR/OR [95% CI] Wartość p
<b>Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) – ocena badacza (dojrzałość danych: 50%) – analiza pierwotna</b>			
<b>Wszyscy pacjenci, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	24,8 [20,5; 27,6]	16,6 [13,9; 19,2]	HR=0,66 [0,54; 0,81] p<0,0001
<b>Subpopulacja pacjentów z mutacjami genów HRR, mediana (miesiące)</b>	NC	13,86	HR=0,50 [0,34; 0,73] p<0,05
<b>Subpopulacja pacjentów bez mutacji genów HRR, mediana (miesiące)</b>	24,11	18,96	HR=0,76 [0,60; 0,97] p<0,05
<b>Subpopulacja pacjentów z mutacjami genu BRCA, mediana (miesiące)</b>	NC	8,38	HR=0,23 [0,12; 0,43] p<0,05
<b>Subpopulacja pacjentów bez mutacji genu BRCA, mediana (miesiące)</b>	24,11	18,96	HR=0,76 [0,61; 0,94] p<0,05
<b>Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) – centralna ocena radiologiczna przeprowadzona przez zamaskowanych, niezależnych ekspertów (dojrzałość danych: 50%) – analiza pierwotna</b>			
<b>Wszyscy pacjenci, mediana (miesiące)</b>	27,6	16,4	HR=0,61 [0,49; 0,74] p<0,00001
<b>Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej – analiza pierwotna</b>			

	Grupa badana: Olaparyb+abirateron+ prednizon lub prednizolon	Grupa kontrolna: Placebo+abirateron+ prednizon lub prednizolon	HR/OR [95% CI] Wartość p
<b>Wszyscy pacjenci, mediana (miesiące)</b>	25,0	19,9	HR=0,74 [0,61; 0,90] p<0,05
<b>Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu – analiza pierwotna</b>			
<b>Wszyscy pacjenci, mediana (miesiące)</b>	NC	NC	HR=0,69 [0,51; 0,94] p<0,05
<b>Przeżycie całkowite (OS) – analiza pośrednia (dojrzałość danych:40%)</b>			
<b>Wszyscy pacjenci, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	NC (NC; NC)	NC (NC; NC)	HR=0,83 [0,66; 1,03] p=0,1126
<b>Przeżycie całkowite (OS) – analiza finalna (dojrzałość danych:47,9%)</b>			
<b>Wszyscy pacjenci, mediana [95% CI] (miesiące)</b>	42,1 [38,4; NC]	34,7 [31,1; 39,3]	HR=0,81 [0,67; 1,00] p=0,544
<b>Pacjenci z obiektywną odpowiedzią na leczenie, (%)</b>			
<b>Pacjenci z obiektywną odpowiedzią na leczenie spośród osób z wyjściowo mierzalną chorobą</b>	58,4%	48,1%	OR=1,60 [1,01; 2,53]

NC – niemożliwe do oszacowania (nie osiągnięto).

Należy zaznaczyć, że obserwowane korzyści kliniczne z zastosowania olaparybu uzyskano bez istotnego statystycznie i klinicznie pogorszenia jakości życia związanej we zdrowiu, ocenianej w kwestionariuszu *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Cancer* (FACIT-P) [72].

Profil bezpieczeństwa olaparybu i abirateronu był zgodny ze znanymi dotychczas profilami bezpieczeństwa poszczególnych leków. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w ramieniu leczonym olaparybem i abirateronem były: niedokrwistość, zmęczenie/osłabienie i nudności[1], [72].

**Podsumowując, przerzutowy rak gruczołu krokowego jest niemożliwy do wyleczenia. Wraz z kolejnymi nawrotami choroby, z czasem wyczerpują się opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w kolejnych liniach leczenia oraz zmniejszają możliwości osiągnięcia zadowalającej na nie odpowiedzi. Osiągnięcie i utrzymanie długoterminowej remisji choroby jest więc kluczową, niezaspokojoną potrzebą pacjentów. Terapia skojarzona olaparybem z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem) stosowanym w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację, w porównaniu z placebo stosowanym w skojarzeniu z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem):**

- wiąże się ze wzrostem skuteczności poprzez istotne wydłużenie czasu przeżycia bez radiologicznej progresji choroby (zarówno w ocenia badacza jak i niezależnych, zamaskowanych ekspertów), czasu do pierwszej kolejnej terapii

**przeciwnowotworowej oraz czasu do drugiej progresji choroby a także trendem w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego;**

- **cehuje się akceptowalną toksycznością - bezpieczeństwo i tolerancja terapii olaparybem i abirateronem są zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa poszczególnych leków;**
- **powoduje wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby i nie wiąże się z pogorszeniem jakości życia warunkowanej stanem zdrowia.**

**Biorąc pod uwagę, że zapewnienie skuteczniejszego leczenia na jak najwcześniejszym etapie leczenia może potencjalnie prowadzić do największych długoterminowych korzyści dla pacjentów, refundacja olaparybu we wnioskowanej populacji pacjentów pozwoliłaby więc na dostęp do efektywnej terapii, poprawiającej wskaźniki przeżycia.**

#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – olaparybu, w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, sposób ich podania, charakterystykę populacji docelowej oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [74] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2021 roku [73], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

##### **4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

W pierwszym etapie, jako potencjalne komparatory dla olaparybu, stosowanego w skojarzeniu z abirateronem (z prednizonem lub prednizolonem) w ramach leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, rozważono wszystkie substancje czynne, wymienione w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej, polskich i światowych jak również refundowane w Polsce.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [53], [13], [54], [55], [56], [19], [58] (poza olaparybem), opcjami zalecanymi w leczeniu rozpatrywanej populacji pacjentów są:

- abirateron;
- enzalutamid;
- docetaksel;
- bifosfonian lub denosumab;
- rad-223;
- kabazytaksel;
- 177Lu-PSMA-617;
- inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych;
- sipuleucel-T.

**Spośród ww. opcji jako komparator dla olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem (z prednizonem lub prednizolonem) wykluczono:**

- inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych, sipuleucel-T oraz 177Lu-PSMA-617 ponieważ opcje te nie są aktualnie refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego;
- bifosfoniany i denosumab – ponieważ leki te stosowane są wspomagająco w celu łagodzenia/zapobiegania powikłaniom kostnym w przebiegu chorób nowotworowych, a więc stosowane są w innym celu, niż wnioskowana interwencja;
- docetaksel i kabazytaksel, ponieważ są to leki należące do grupy taksanów, stosowane w ramach chemioterapii, podczas gdy wnioskowaną populację dla olaparybu stanowią chorzy, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie;
- rad-223, ponieważ jest refundowany u pacjentów z obecnością co najmniej 6 przerzutów do kości i nieobecnością przerzutów narządowych, z progresją choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż deprivacja androgenowa) lub u chorych, u których niemożliwe jest (udokumentowane medycznie) zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (nowoczesna hormonoterapia lub chemioterapia), zatem w odmiennej populacji niż wnioskowana dla olaparybu.

**Ponadto z grona komparatorów dla wnioskowanej interwencji wykluczono także:**

- refundowane w ramach programu lekowego B.56 apalutamid i darolutamid, ponieważ są finansowane w innej populacji niż rozpatrywana, tj. u chorych z CRPC bez przerzutów (apalutamid, darolutamid) lub chorych z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (apalutamid);
- wszystkie substancje czynne refundowane w ramach katalogu chemioterapii (poza abirateronem), ponieważ leki te nie są wymieniane jako opcje terapeutyczne w wytycznych praktyki klinicznej a ponadto wnioskowaną populację dla olaparybu stanowią chorzy, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Bazując na zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej należy wskazać, że optymalna sekwencja terapii stosowanych w przerzutowym CRPC jest nadal nieznana, a żadna z opcji terapeutycznych (w tym abirateron, enzalutamid) nie jest preferowana względem innych. W praktyce decyzje dotyczące doboru leczenia podejmuje się więc uwzględniając między innymi choroby współistniejące, preferencje pacjenta i dostępność danego leku [59].

Biorąc pod uwagę fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania olaparybu wraz z abirateronem (z prednizonem lub prednizolonem) **należy oczekiwać, że do terapii tej będą kwalifikowani przede wszystkim pacjenci, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania abirateronu, a jako terapia skojarzona w pierwszej kolejności zastępować będzie abirateron stosowany w monoterapii.** Zatem abirateron (stosowany wraz z prednizonem lub prednizolonem) będzie stanowił podstawowy komparator dla wnioskowanej interwencji.

Innym lekiem, należącym podobnie jak abirateron do grupy nowych leków hormonalnych, refundowanym w ramach programu lekowego B.56, w populacji pacjentów analogicznej do wnioskowanej jest enzalutamid. Należy zaznaczyć, że w ciągu ostatnich lat udział enzalutamidu w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego sukcesywnie wzrasta (por. rozdz. 2.6.2), zatem lek ten uwzględniono jako dodatkowy komparator dla olaparybu stosowanego wraz z abirateronem (z prednizonem lub prednizolonem).

Należy zaznaczyć, że podczas prowadzonej oceny, brytyjska agencja NICE uznała abirateron (stosowany wraz z prednizonem lub prednizolonem) oraz enzalutamid, za odpowiednie komparatory dla olaparybu w rozpatrywanym wskazaniu [105].

**Podsumowując jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane), stosowanym w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w ramach leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie wybrano:**

- **abirateron stosowany z prednizonem lub prednizolonem (w tym placebo dodane do terapii abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem) – jako komparator podstawowy;**
- **enzalutamid – jako komparator dodatkowy.**

**Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.**

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia onkologicznego u chorych z rakiem gruczołu krokowego, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
  - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS), w tym czas wolny od progresji radiologicznej choroby (tj. progresji choroby na podstawie badań radiologicznych);
  - czas do progresji choroby określonej na podstawie poziomu PSA;
  - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby [lub zgonu];
  - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
  - czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
  - ocena wystąpienia objawowych zdarzeń niepożądanych związanych z układem kostnym;
  - ryzyko zgonu;
  - czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. *time to treatment discontinuation or death*; TDT);
  - czas do progresji bólu i ocena nasilenia bólu;
  - ocena konieczności stosowania opioidowych środków przeciwbólowych;
  - odpowiedź na leczenie (w tym całkowita, częściowa, stabilizacja, choroby, progresja choroby);
  - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych [ogółem, ciężkich];
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
  - działań/zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia  $\geq 3$  zgodnie z CTCAE;
  - rezygnacji z udziału w badaniu/konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
  - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

**Czas przeżycia całkowitego** (ang. *overall survival*; OS) **jest złotym standardem w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii onkologicznej.** Ten punkt końcowy jest łatwy w ocenie i nie podlega interpretacji badacza, jednak mają na niego wpływ terapie stosowane u chorego po zakończeniu udziału w badaniu. Dodatkowym problemem jest fakt, że wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie przeżycia całkowitego wymaga włączenia dużej liczby pacjentów do badania oraz długiego okresu obserwacji [75].

**Czas wolny od progresji choroby nowotworowej** (ang. *progression free survival*; PFS) definiowany jest jako czas do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Obydwa te rodzaje zdarzeń

stanowią istotne punkty końcowe w terapii przeciwnowotworowej [75], [76], [77]. Predefiniowanie czasu wolnego od progresji choroby jako głównego punktu końcowego badania skutkuje mniejszą liczbą pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszym okresem obserwacji w badaniu. Na parametr jakim jest czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS) nie wpływa schemat polegający na możliwości przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego po wystąpieniu progresji choroby do grupy przyjmującej badany lek (ang. cross-over), jak również kolejne terapie stosowane u pacjenta. Dodatkowo, PFS oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych. W badaniach klinicznych postęp choroby jest oceniany najczęściej przez lokalnego lekarza na podstawie kryteriów RECIST. Aby uniknąć subiektywności w ocenie lokalnych badaczy, agencje regulacyjne zwykle wymagają dodatkowej analizy przeprowadzonej przez zaślepioną, niezależną komisję oceniającą (ang. *blinded independent central review*; BICR) w celu potwierdzenia wiarygodności wyników uzyskanych na podstawie oceny badacza. Wysoka zgodność wyników uzyskanych przez badaczy i zamaskowaną komisję oceniającą świadczy o wiarygodności uzyskanych rezultatów [79].

**Czas wolny od progresji choroby nowotworowej uznawany jest za wystarczający parametr oceny skuteczności leków onkologicznych w procesie rejestracji tych leków przez Europejską Agencję do spraw Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) [78] oraz Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) [75]. W przypadku przerzutowego CRPC, wyniki dostępnych badań wskazują, że rPFS (czas przeżycia wolny od progresji radiologicznej choroby) jest istotnie skorelowany z czasem przeżycia całkowitego [70], [71]. Zatem ten punkt końcowy może być szczególnie użyteczny do oceny korzyści klinicznych nowych terapii onkologicznych stosowanych w rozpatrywanej populacji pacjentów, w sytuacji, gdy wyniki z zakresu przeżycia całkowitego nie są jeszcze ostateczne (w pełni dojrzałe).**

Ponadto, ocena dodatkowych punktów końcowych takich jak czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej czy czas do drugiej progresji choroby (lub zgonu) również pozwala ocenić skuteczność terapii onkologicznych.

W związku z tym, że populację stanowią pacjenci z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, ważnym celem terapii jest **uzyskanie odpowiedzi na leczenie, a także jej jak najdłuższe utrzymanie**. Aktualnie stosowanymi kryteriami pozwalającymi na określenie odpowiedzi na leczenie czy też ocenę progresji choroby, są kryteria RECIST 1.1 [60], [61].

**Jakość życia** chorych podczas terapii onkologicznej ma szczególnie duże znaczenie w związku z działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz z dolegliwościami związanymi z przebiegiem choroby. Istotne jest, aby w przypadku wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej jakość życia pacjentów w trakcie terapii nie ulegała pogorszeniu z

powodu działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem danego leku. W związku z powyższym, jakość życia chorych również stosowi ważny parametr oceniający efektywność stosowanej terapii [78]. Na jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową wpływa również nasilenie bólu, który może występować różnych etapach jej trwania, począwszy od pierwszego symptomu rozwijającej się choroby (guza pierwotnego lub przerzutów), przez ból pojawiający się podczas leczenia przeciwnowotworowego, aż do bólu w stadium schyłkowym [81]. W przypadku pacjentów z rakiem gruczołu krokowego szczególnie często występują bolesne przerzuty do kości [33], zatem ocena nasilenia bólu stanowi istotny aspekt oceny jakości życia pacjentów z rozpatrywaną jednostką chorobową.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.



## 6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

### 6.1. OLAPARYB I KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT, w sprawie finansowania ze środków publicznych substancji czynnej olaparyb (stosowanej w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem) oraz komparatorów, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

**Tabela 17. Olaparyb i komparatory w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (styczeń 2024).**

Substancja (nazwa handlowa)	Opinia/stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
<b>Olaparyb stosowany wraz z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem [interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [82]  Zidentyfikowane opinie odnoszą się jedynie do leczenia olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA1/2 – tj. w aktualnie refundowanym wskazaniu, nie stanowiącym przedmiotu niniejszej analizy	Brak opinii/rekomendacji [82]  Zidentyfikowane opinie/rekomendacje odnoszą się jedynie do leczenia olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA1/2 – tj. w aktualnie refundowanym wskazaniu, nie stanowiącym przedmiotu niniejszej analizy
<b>Abirateron stosowany wraz z prednizonem lub prednizolonem [komparator]</b>	Pozytywne stanowisko nr 71/2013 z dnia 13 maja 2013 roku [83]  Rada uznała za zasadne finansowanie produktu leczniczego: Zytiga (octan abirateronu, tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363) w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do progu efektywności kosztowej w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie zaakceptowała przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka i oceniła go jako całkowicie niespełniający warunku rekomendacji, tj. osiągnięcia progu efektywności kosztowej.	Rekomendacja nr 51/2013 z dnia 13 maja 2013 roku [84]  Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu), tabletki 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363, w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Jednocześnie wskaźnik efektywności kosztowej wnioskowanej terapii wielokrotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce.
	Negatywne stanowisko nr 68/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 roku [91]  Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia "Podanie octanu abirateronu w leczeniu	Pozytywna rekomendacja 48/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 roku [92]  Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „podanie

Substancja (nazwa handlowa)	Opinia/stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMIT	Rekomendacja Prezesa AOTMIT / Opinia AOTMIT
	<p>opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie".</p> <p>Rada uznała, że omawiana technologia nie ma jeszcze udokumentowanej w pełni skuteczności klinicznej w tym wskazaniu. Terapia obarczona jest znaczną toksycznością której nie równoważą potencjalnie możliwe do uzyskania korzyści zdrowotne. Koszt terapii wielokrotnie przekracza przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej.</p>	<p>octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie", z wykazu świadczeń gwarantowanych rozumianych, jako wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p>
	<p>Negatywne stanowisko nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 roku [89]</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetaxelu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie progu koszt-efektywności.</p>	<p>Negatywna rekomendacja nr 47/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 roku [90]</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (II linia leczenia po docetaxelu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie ustawowego progu efektywności kosztowej.</p>
	<p>Pozytywna opinia nr 20/2019 z dnia 28 stycznia 2019 roku [86]</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian do programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, po wprowadzeniu zmian dotyczących jednego z kryteriów kwalifikacji do leczenia Zytiga (octan abirateronu).</p>	<p>-</p>
	<p>Negatywne stanowisko nr 135/2015 z dnia 16 października 2015 roku [87]</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu), tabl. 250 mg, 120 tabl., kod EAN: 5909990896363, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”. Wniosek obejmuje pacjentów z drugiego zarejestrowanego wskazania dla leku Zytiga (tj. dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie).</p>	<p>Negatywna rekomendacja nr 82/2015 z dnia 19 października 2015 roku [88]</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zytiga (abirateroni acetate), tabl., 250 mg, 120 tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego przed stosowaniem chemioterapii (ICD-10 C61)”</p>
<p><b>Enzalutamid [komparator]</b></p>	<p>Stanowisko warunkowe nr 345/2014 z dnia 24 listopada 2014 roku [93]</p> <p>Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja</p>	<p>Rekomendacja pozytywna, warunkowa nr 246/2014 z dnia 24 listopada 2014 roku [94]</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Opinia/stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>choroby, w ramach odrębnego programu lekowego.</p> <p>Jednocześnie Rada <u>sugeruje włączenie</u> Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, do obecnie istniejącego programu programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C 61)”, który powinien być ujednolicony, w ramach wspólnej grupy limitowej z octanem abirateronu i wydawanie leku bezpłatnie, ale pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, przynajmniej do kosztów terapii octanem abirateronu. Zaproponowany instrument podziału ryzyka Rada uważa za niewystarczający</p>	<p>krokowego z przerzutami (ICD-10 C 61)”, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Prezes Agencji <u>rekomenduje</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, w ramach zmodyfikowanego istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej zawierającej octan abirateronu i wydawania go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do tych ponoszonych przy leczeniu octanem abirateronu. Zaproponowany instrument podziału ryzyka jest niewystarczający</p>
	<p>Negatywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2015 z dnia 10 sierpnia 2015 roku [95]</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid), 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C 61)”, we wskazaniu: w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego 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</p>	<p>Rekomendacja nr 67/2015 z dnia 11 sierpnia 2015 r [96]</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)” na proponowanych warunkach.</p>
	<p>Pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2017 z dnia 20 marca 2017 roku [97]</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamid), kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kapsulek, kod EAN: 5909991080938, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”, w ramach osobnej grupy limitowej, wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) zapewniającego utrzymanie wydatków płatnika publicznego na obecnym poziomie, uwzględniając rzeczywisty koszt leczenia z zastosowaniem komparatora oraz uwzględnienia proponowanych zmian w programie lekowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do zapisów projektu programu lekowego należy dopisać: badania w kierunku wykrycia encefalopatii wątrobowej przy kwalifikacji, badania krwi co 2-3 miesiące i tomografia komputerowa co 6 miesięcy w monitorowaniu leczenia oraz ocenę jakości życia przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia,</li> <li>• należy doprecyzować zapis dotyczący badań obrazowych (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej) przy kryteriach kwalifikacji,             <ul style="list-style-type: none"> <li>• sugeruje się także doprecyzować zapis w kryteriach uniemożliwiających włączenie chorego do programu w pkt. 6 na „napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia”.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Pozytywna rekomendacja nr 19/2017 z dnia 27 marca 2017 roku [98]</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi, enzalutamid, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991080938 stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Opinia/stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / Opinia AOTMiT
	<p>Pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2018 z dnia 27 sierpnia 2018 roku [99]</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego 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, w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C-61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem stosowania leku we wszystkich refundowanych wskazaniach, w ramach jednego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” oraz obniżenia kosztów terapii. Tym samym Rada Przejrzystości uważa propozycję instrumentu dzielenia ryzyka za niewystarczającą.</p>	<p>Pozytywna rekomendacja nr 80/2018 z dnia 29 sierpnia 2018 roku [100]</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi (enzalutamidum), kapsułka miękka, 40 mg, 112 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)” pod warunkiem obniżenia kosztów terapii oraz włączenia wnioskowanej technologii do istniejącego programu lekowego</p>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Olaparyb jak dotychczas nie był poddany ocenie przez AOTMiT w rozpatrywanym wskazaniu, tj.** w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, co wynika zapewne z jego niedawnej rejestracji w tej populacji chorych.

Komparatory, tj. abirateron (stosowany wraz z prednizonem lub prednizolonem) i enzalutamid, po początkowych negatywnych stanowiskach Rady Przejrzystości i negatywnych rekomendacjach Prezesa AOTMiT, finalnie uzyskały pozytywne stanowiska/rekomendacje odnośnie refundacji w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w Polsce.

## 6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej olaparybu (Lynparza®, olaparyb, tabletki powlekane), stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem oraz komparatorów, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Oceniana interwencja oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (styczeń 2024).**

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Olaparyb stosowany wraz z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku [101]  Olaparyb w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana został zgłoszony do wstępnej oceny.	-
	Abirateron stosowany wraz z prednizonem lub prednizolonem [komparator]	Pozytywna rekomendacja [102]  Komitet Ekspertów (pERC) zalecił finansowanie octanu abirateronu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Finansowanie powinno być przeznaczone dla pacjentów z bezobjawowym lub z łagodnymi objawami przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) po niepowodzeniu terapii deprywacji androgenów, która na ogół obejmuje agonistę LHRH lub orchiektomię, którzy nie otrzymali wcześniejszej chemioterapii i którzy mają status sprawności w skali ECOG 0 lub 1. Komitet wydał to zalecenie, ponieważ był przekonany, że abirateron w połączeniu z prednizonem przynosi korzyść kliniczną netto w porównaniu z samym prednizonem. Jednak przy przedstawionej cenie i zakresie szacowanych przyrostowych współczynników opłacalności, abirateron w połączeniu z prednizonem nie może być uznany za opłacalny w porównaniu z samym prednizonem.	Październik 2013
	Enzalutamid [komparator]	Pozytywna rekomendacja [103]  Komitet Ekspertów (pERC) zalecił finansowanie enzalutamidu pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Finansowanie powinno być przeznaczone dla pacjentów z bezobjawowym lub z łagodnymi objawami przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) po niepowodzeniu terapii deprywacji androgenów, która na ogół obejmuje agonistę LHRH lub orchiektomię, którzy nie otrzymali wcześniejszej chemioterapii i którzy mają status sprawności w skali ECOG 0 lub 1 i brak czynników ryzyka napadów drgawkowych.	Lipiec 2015
		Pozytywna rekomendacja [104]  Komitet Ekspertów (pERC) zalecił finansowanie enzalutamidu (Xtandi®) w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację (mCRPC), u których nastąpiła progresja po chemioterapii opartej na docetakselu. Finansowanie powinno być przeznaczone dla pacjentów ze stanem sprawności ECOG ≤2 i bez czynników ryzyka napadów padaczkowych. pERC wydał to zalecenie, ponieważ enzalutamid przynosi korzyść kliniczną netto w porównaniu z placebo i jest marginalnie opłacalny w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; enzalutamid będzie alternatywą dla abirateronu	Lipiec 2013

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		dla pacjentów po leczeniu docetakselem, ale nie będzie terapią dodaną do leczenia abirateronem. pERC uznała również, że pomimo ograniczeń porównania pośredniego opłacalność enzalutamidu jest prawdopodobnie porównywalna z opłacalnością abirateronu, w oparciu o najlepsze oszacowania opłacalności dokonane przez panele doradztwa ekonomicznego i przy założeniu podobnych cen obu terapii.	
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Olaparyb stosowany wraz z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem [interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [105]  Agencja rekomenduje finansowanie olaparybu stosowanego z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w terapii nieleczonego raka gruczołu krokowego z przerzutami, z nawrotem po terapii hormonalnej, u dorosłych pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania chemioterapii lub którzy nie chcą zastosowania chemioterapii.	Grudzień 2023
	Abirateron stosowany wraz z prednizonem lub prednizolonem [komparator]	Pozytywna rekomendacja [106]  Abirateron stosowany z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany (w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu), jako opcja leczenia raka gruczołu krokowego z przerzutami pomimo stosowania terapii hormonalnej u osób, które nie mają żadnych objawów lub mają łagodne objawy choroby po niepowodzeniu terapii deprivacji androgenów i przed rozpoczęciem do chemioterapii, pod warunkiem, że firma dostarczy abirateron zgodnie z ustaleniami dotyczącymi dostępu uzgodnionymi z NHS England.	Kwiecień 2016
		Pozytywna rekomendacja [107]  Abirateron stosowany z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany jako opcja leczenia opornego na kastrację przerzutowego raka gruczołu krokowego u dorosłych, u których choroba postępuje w trakcie lub po jednym schemacie chemioterapii zawierającym docetaksel oraz pod warunkiem, że firma dostarczy abirateron zgodnie z ustaleniami dotyczącymi dostępu uzgodnionymi z NHS England.	Lipiec 2016
	Enzalutamid [komparator]	Pozytywna rekomendacja [108]  Enzalutamid jest zalecany (w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu), jako opcja leczenia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego i u osób, które nie mają objawów lub mają łagodne objawy choroby, po niepowodzeniu terapii deprivacji androgenów, przed wskazaniem do chemioterapii i tylko wtedy, gdy producent udzieli uzgodnionego rabatu.	Styczeń 2016
		Pozytywna rekomendacja [109]  Enzalutamid jest zalecany (w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu) jako opcja leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie	Lipiec 2014

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, tylko jeśli producent udzieli uzgodnionego rabatu	
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Olaparyb stosowany wraz z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem [interwencja wnioskowana]	Ocena w toku, w ramach zarejestrowanego wskazania [110]  Spodziewana data publikacji: marzec 2024.	-
	Abirateron stosowany wraz z prednizonem lub prednizolonem [komparator]	Pozytywna rekomendacja [111]  Octan abirateronu jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, z przerzutami u dorosłych mężczyzn bezobjawowych lub z łagodnymi objawami choroby, po niepowodzeniu terapii deprivacji androgenów, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.	Wrzesień 2015
		Pozytywna rekomendacja [112]  Octan abirateronu jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii opartej na docetakselu.	Lipiec 2012
	Enzalutamid [komparator]	[113]  Enzalutamid jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bezobjawowymi lub z łagodnymi objawami po niepowodzeniu terapii deprivacji androgenów, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.	Styczeń 2016
		Pozytywna rekomendacja [114]  Enzalutamid jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia docetaksemem lub po jego zakończeniu.	Październik 2013
	<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b>	Olaparyb stosowany wraz z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem [interwencja wnioskowana]	Agencja nie przeprowadza własnej oceny [115], z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [105]
Abirateron stosowany wraz z prednizonem lub prednizolonem [komparator]		Rekomendacja [116] została zastąpiona pozytywną rekomendacją NICE [106]  Dotyczy zastosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn bezobjawowych lub z łagodnymi objawami po niepowodzeniu terapii deprivacji androgenów, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana	2014 [116]/2016 [106]
		Rekomendacja [117] została zastąpiona pozytywną rekomendacją NICE [107]	2012 /2016

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Dotyczy zastosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na docetakselu	
	Enzalutamid [komparator]	<p>Rekomendacja [118] została zastąpiona pozytywną rekomendacją NICE [108]</p> <p>Dotyczy zastosowania enzalutamidu w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego i u osób, które nie mają objawów lub mają łagodne objawy choroby, po niepowodzeniu terapii deprywacji androgenów, przed wskazaniem do chemioterapii</p>	2015/2016
		<p>Rekomendacja [119] została zastąpiona pozytywną rekomendacją NICE [109]</p> <p>Dotyczy zastosowania enzalutamidu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na docetakselu</p>	2013/2014
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	Olaparyb stosowany wraz z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem [interwencja wnioskowana]	<p>Pozytywna rekomendacja [120]</p> <p>Agencja rekomenduje finansowanie olaparybu w połączeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana</p>	Kwiecień 2023
	Abirateron stosowany wraz z prednizonem lub prednizolonem [komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [121]</p> <p>Agencja zarekomendowała stosowanie octanu abirateronu (produkt leczniczy Zytiga®) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na docetakselu. Proponowany poziom refundacji: 100%</p> <p>Decyzja została podtrzymana w kolejnych rekomendacjach wydanych w 2017 roku [124], a ponadto 2022 roku agencja zarekomendowała refundację generycznego produktu leczniczego Abiraterone Sandoz®, zawierającego abirateron [125]</p>	Luty 2012
		<p>Pozytywna rekomendacja [122]</p> <p>Agencja zarekomendowała stosowanie octanu abirateronu (produkt leczniczy Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn bezobjawowych lub z łagodnymi objawami po niepowodzeniu terapii deprywacji androgenów, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.</p> <p>Proponowany poziom refundacji: 100%</p> <p>Decyzja została podtrzymana w kolejnych rekomendacjach wydanych w 2015 roku [123], 2017 roku [124], a ponadto 2022 roku agencja zarekomendowała refundację generycznego</p>	Czerwiec 2013



Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		produktu leczniczego Abiraterone Sandoz®, zawierającego abirateron [125].	
	Enzalutamid [komparator]	Pozytywna rekomendacja [126] Agencja zarekomendowała stosowanie enzalutamidu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na docetakselu. Proponowany poziom refundacji: 100% Decyzja została podtrzymana w kolejnych rekomendacjach wydanych w 2018 roku [128] i 2019 roku [129]	Listopad 2013
		Pozytywna rekomendacja [127] Agencja zarekomendowała stosowanie enzalutamidu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn bezobjawowych lub z łagodnymi objawami po niepowodzeniu terapii deprywacji androgenów, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Proponowany poziom refundacji: 100%. Decyzja została podtrzymana w kolejnej rekomendacji wydanej w 2018 roku [128]	Marzec 2015
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Olaparyb stosowany wraz z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem [interwencja wnioskowana]	Negatywna rekomendacja [130] PBAC nie zalecił stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z mCRPC z wariantami patogennymi BRCA1/BRCA2, którzy nie byli wcześniej leczeni nowymi lekami hormonalnymi. PBAC uznał, że dowody kliniczne przedstawione we wniosku, oparte na małej subpopulacji pacjentów z analizy post-hoc były niepewne
Abirateron stosowany wraz z prednizonem lub prednizolonem [komparator]		Po początkowym odrzuceniu wniosków i/lub negatywnych rekomendacjach w 2011 [131], 2012 [132] i 2014 roku [133], Agencja wydała <u>pozytywną rekomendację</u> dotyczącą finansowania octanu abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem) w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [134].	Marzec 2017
Enzalutamid [komparator]		Pozytywna rekomendacja [135] Agencja zarekomendowała finansowanie enzalutamidu w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami po niepowodzeniu leczenia docetakselom, na zasadzie minimalizacji kosztów z abirateronem.	Lipiec 2014
		Negatywna rekomendacja [136] Agencja nie zarekomendowała finansowania enzalutamidu w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację u osób, które wcześniej nie otrzymywały docetakselu.	Listopad 2015/marzec 2017/lipiec 2017 Pozytywna decyzja: Marzec 2021

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Następnie w marcu 2017 [137] i lipcu 2017 roku [138] agencja odroczyła wydanie rekomendacji w analogicznym wskazaniu.  Finalnie w 2021 roku agencja wydała <u>pozytywną rekomendację</u> [139] dotyczącą finansowania enzalutamidu w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację u osób, które wcześniej nie otrzymywały docetakselu	
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)</b>	Olaparyb stosowany wraz z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem [interwencja wnioskowana]	Pozytywna rekomendacja [140]  Agencja pozytywnie odniosła się do stosowania olaparybu w leczeniu raka gruczołu krokowego, przerzutowego, opornego na kastrację, gdy chemioterapia jest niewskazana klinicznie, w połączeniu z abirateronem i/lub prednizonem.	Lipiec 2023
	Abirateron stosowany wraz z prednizonem lub prednizolonem [komparator]	Pozytywna rekomendacja [141]  Agencja rekomenduje stosowanie octanu abirateronu (produkt leczniczy Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn bezobjawowych lub z łagodnymi objawami po niepowodzeniu terapii deprywacji androgenów, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.	Lipiec 2013
		Pozytywna rekomendacja [142]  Agencja zarekomendowała stosowanie octanu abirateronu (produkt leczniczy Zytiga®) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na docetakselu.	Marzec 2012
	Enzalutamid [komparator]	Pozytywna rekomendacja [143]  Agencja zarekomendowała stosowanie enzalutamidu w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją choroby w czasie lub po chemioterapii docetakselem.	Luty 2014/czerwiec 2015

Dotychczas (styczeń 2024) brytyjska agencja NICE [105], francuska HAS [120] oraz niemiecka G-BA [140] wydały pozytywne rekomendacje odnośnie finansowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem w rozpatrywanym wskazaniu. Kanadyjska agencja CADTH [101], szkocka SMC [110] prowadzą ocenę olaparybu stosowanego w połączeniu z abirateronem i/lub prednizonem, w leczeniu raka gruczołu krokowego, przerzutowego, opornego na kastrację, gdy chemioterapia jest niewskazana klinicznie, a wydanie finalnej rekomendacji jest spodziewane na początku 2024 roku. Z kolei walijska agencja AWMSG nie przeprowadza własnej oceny [115], z uwagi na ocenę przeprowadzoną przez NICE [105]. Jedynie australijska agencja PBAC nie zaleciła finansowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z mCRPC z wariantami patogennymi BRCA1/BRCA2, którzy nie byli wcześniej leczeni nowymi lekami hormonalnymi, co wynikało z faktu, że złożony wniosek dotyczył

jedynie subpopulacji z mutacjami BRCA a więc węższej od zarejestrowanej przez EMA), dla której wyniki kliniczne pochodziły z analiz post-hoc, uwzględniających niewielką liczbę pacjentów [130].

W przypadku głównego komparatora – abirateronu (octanu abirateronu, stosowanego z prednizonem lub prednizolonem) wszystkie rozpatrywane światowe agencje oceny technologii medycznych tj. kanadyjska CADTH [102], brytyjska NICE [106]-[107], szkocka SMC [111]-[112], walijska AWMSG [116]-[117] (poprzez przyjęcie rekomendacji NICE [106]-[107]), francuska HAS [121]-[125], australijska PBAC [134] oraz niemiecka G-BA [141]-[142] wydały pozytywne rekomendacje dotyczące jego finansowania ze środków publicznych w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (po niepowodzeniu terapii deprivacji androgenów lub po progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na docetakselu).

Podobnie, w przypadku dodatkowego komparatora – enzalutamidu, wszystkie rozpatrywane światowe agencje oceny technologii medycznych tj. kanadyjska CADTH [103]-[104], brytyjska NICE [108]-[109], szkocka SMC [102]-[114], walijska AWMSG [118]-[119] (poprzez przyjęcie rekomendacji NICE [108]-[109]), francuska HAS [126]-[129], australijska PBAC [135]-[139] oraz niemiecka G-BA [143] finalnie wydały pozytywne rekomendacje dotyczące jego finansowania ze środków publicznych w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (po niepowodzeniu terapii deprivacji androgenów lub po progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na docetakselu).

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® (tabletki powlekane) [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf) (styczeń 2024).
- [2] Proponowany zmodyfikowany Program lekowy B.56 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)”.  
[3] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (styczeń 2024).
- [4] AWA dla produktu Lynparza [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/012/AWA/12\\_AWA\\_OT.4231.4.2022\\_Lynparza\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/AWA/12_AWA_OT.4231.4.2022_Lynparza_BIP_REOPTR.pdf) (styczeń 2024).
- [5] <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-gruczolu-krokowego-czym-jest> (styczeń 2024).
- [6] [https://www.macmillan.org.uk/\\_images/Prostate\\_cancer\\_Combined\\_POLISH\\_tcm9-343234.pdf](https://www.macmillan.org.uk/_images/Prostate_cancer_Combined_POLISH_tcm9-343234.pdf) (styczeń 2024).
- [7] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C60-C63> (styczeń 2024)
- [8] AWA Erleda [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/066/AWA/066\\_OT.4231.21.2021\\_Erleda\\_AWA\\_2021.05.28\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/066/AWA/066_OT.4231.21.2021_Erleda_AWA_2021.05.28_BIP_REOPTR.pdf) (styczeń 2024).
- [9] Stelmach A, Potemski P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013.
- [10] Zaręba I, Stelmaszewska J, Siemionow K i wsp. Jakość życia pacjentów ze stwierdzonym rakiem prostaty. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 4 (49) 2016.
- [11] Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie raka gruczołu krokowego. [w] Raport: Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Fundacja Ekspertów dla Zdrowia. Warszawa 2019. <https://docplayer.pl/155294550-Zmiany-systemowe-w-opiece-nad-pacjentem-chorym-na-nowotwory-ukladu-moczowo-plciowego-polskie-towarzystwo-urologiczne.html> (styczeń 2024)
- [12] Fundacja Wygrajmy Zdrowia. Sytuacja pacjenta z rakiem prostaty. Aktualne wyzwania. Raport. Warszawa 2021.
- [13] Fizazi K, Gillessen S i wsp. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. 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. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015> <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2823%2900111-4> (styczeń 2024).
- [14] AWA Xtandi (enzalutamid) [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/020/AWA/20\\_AWA\\_OT.4231.10.2022\\_Xtandi\\_mHSPC\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/020/AWA/20_AWA_OT.4231.10.2022_Xtandi_mHSPC_BIP_REOPTR.pdf) (styczeń 2024).
- [15] Čapoun O, Mikulová V, Jančíková M i wsp. Prognosis of Castration-resistant Prostate Cancer Patients - Use of the AdnaTest® System for Detection of Circulating Tumor Cells. *Anticancer Res.* 2016 Apr;36(4):2019-26.
- [16] Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW i wsp. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-41.
- [17] Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:1180-92.
- [18] SEER Cancer Statistics <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (styczeń 2024).
- [19] Schaeffer EM i wsp. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, Version 1.2023 and version 4.2023.

- [20] European Cancer Inequalities Registry. Krajowe profile dotyczące nowotworów 2023. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/aab579a7-pl.pdf?expires=1680802709&id=id&accname=guest&checksum=05F6C0310947DFE325097629211B3997> (styczeń 2024).
- [21] Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N i wsp. Real-world outcomes in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: The Prostate Cancer Registry. *Target Oncol* 2020;15:301-315.
- [22] George DJ, Sartor O, Miller K i wsp. Treatment patterns and outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in a real-world clinical practice setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18:284-294.
- [23] Shore N, Oliver L, Shui I i wsp. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Advanced Prostate Cancer and Associated Homologous Recombination Repair Gene Alterations. *J Urol* 2021;205:977-986.
- [24] Shore N, Laliberté F, Ionescu-Ittu R i wsp. Real-World Treatment Patterns and Overall Survival of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the US Prior to PARP Inhibitors. *Adv Ther.* 2021 Aug;38(8):4520-4540.
- [25] Potocki PM, Wysocki P. Evolution of prostate cancer therapy. Part 1. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0001. [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/article/view/72918/53030](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/72918/53030) (styczeń 2024).
- [26] Kieszowska-Grudny A. Zaburzenia psychiczne u chorych na nowotwory – podejście kliniczne. *OncoReview* 2013; 3(2): 119-128.
- [27] Wolff JM, Donatz V, Klier J i wsp. Quality of life among German patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value Health* 2012;15:A431.
- [28] Prostate Cancer UK. Living with prostate cancer. Sex and relationships. June 2017. <https://prostatecanceruk.org/prostate-information/living-with-prostate-cancer/sex-and-relationships> (styczeń 2024)
- [29] Jones RJ, Collacott H, Morgans AK i wsp. Preferences and perceptions of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer for treatments and biomarker testing: An international qualitative study. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40:63-63. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.6\\_suppl.063](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.063) (styczeń 2024)
- [30] Sartor O, Flood E, Beusterien K i wsp. Health-related quality of life in advanced prostate cancer and its treatments: biochemical failure and metastatic disease populations. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:101–12.
- [31] Dearden L, Shalet N, Artenie C i wsp. Fatigue, treatment satisfaction and health-related quality of life among patients receiving novel drugs suppressing androgen signalling for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Care* 2019;28:e12949.
- [32] Boye M, Ribbands A, Leith A i wsp. Real-world health-related quality of life and caregiver need in patients with metastatic hormone-sensitive and metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40:54-54. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.6\\_suppl.054](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.054) (styczeń 2024)
- [33] Hechmati G, Arellano J, Haynes I i wsp. Impact of bone metastases on quality of life in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) at high risk for developing bone metastases. *Value Health* 2012;15:A431. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(12\)03872-7/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(12)03872-7/fulltext) (styczeń 2024)
- [34] Hyun JS. Prostate cancer and sexual function. *World J Mens Health* 2012;30:99-107.
- [35] Skiba R, Syryło T, Ząbkowski T. Diagnostyka i leczenie raka stercza u mężczyzn w podeszłym wieku. *Pediatr Med Rodz* 2015; 11(1): 39-47.
- [36] Sung H, Ferlay J, Siegel RL i wsp. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2021;71:209–24.
- [37] European Commission Prostate cancer burden in EU-27. [https://visitors-centre.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/poster\\_flyer/prostate\\_cancer\\_factsheet%5B1%5D\\_0.pdf](https://visitors-centre.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/poster_flyer/prostate_cancer_factsheet%5B1%5D_0.pdf) (styczeń 2024).
- [38] Parihar N. The global forecast of prostate cancer drug-treatable populations eligible for targeted anticancer therapies (2017-2027). *Annals of Oncology* 2018;29:iii30
- [39] Borówka A, Dobruch J, Chłosta P. Leczenie hormonalne chorych na raka gruczołu krokowego. *Przegląd Urologiczny*, 2011/1 (65) <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?2068> (styczeń 2024).
- [40] Guzik A, Sawicka E, Długosz A. Rola estrogenów I czynników środowiskowych w raku prostaty. *BROMAT. CHEM. TOKSYKOL.* – XLVII, 2014, 1, str. 57 – 63.

- [41] Cybulski C, Gliniewicz B, Sikorski A, Lubiński J. Dziedziczny rak prostaty. <http://nedo.gumed.edu.pl/wszpziu/nawotwory%20dziedziczne/ROZDZIA%A3%2010.%20Dziedziczny%20rak%20prostaty.pdf> (styczeń 2024).
- [42] Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2012 May; 14(3): 409–414. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3720154/> (styczeń 2024).
- [43] Uchwała Rady NFZ za IV kwartał 2022 <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html> (styczeń 2024)
- [44] Uchwała Rady NFZ za IV kwartał 2021 <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html> (styczeń 2024)
- [45] Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa 2022. [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nawotwory\\_2020.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nawotwory_2020.pdf) (styczeń 2024).
- [46] Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Warszawa 2021. [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory\\_2019.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2019.pdf) (styczeń 2024).
- [47] Federacja Przedsiębiorców Polskich. Wprost o prostacie. Raport Komitetu ds. Ochrony Zdrowia. Warszawa, luty 2023.
- [48] [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/066/AWA/066\\_OT.4231.21.2021\\_Erleada\\_AWA\\_2021.05.28\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/066/AWA/066_OT.4231.21.2021_Erleada_AWA_2021.05.28_BIP_REOPTR.pdf) (styczeń 2024).
- [49] AWA Kabazytaksel [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/070/AWA/70\\_AWA\\_OT.4231.33.2022\\_Cabazitaxel\\_Ever\\_Pharma\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/070/AWA/70_AWA_OT.4231.33.2022_Cabazitaxel_Ever_Pharma_BIP_REOPTR.pdf) (styczeń 2024).
- [50] GUS. Rocznik demograficzny 2022.
- [51] Ankiety wypełnione przez Ekspertów, dotyczące sposobu leczenia pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego oraz nowej praktyki klinicznej wynikającej z wprowadzonych z dniem 1 marca br. zmian, a także tych przewidywanych w kolejnych latach po objęciu finansowaniem kolejnych opcji terapeutycznych
- [52] National Cancer Institute of United States Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej oraz Fundacja Tam i z Powrotem. Rak gruczołu krokowego. Co warto wiedzieć. RIMOPRO Warszawa 2019. [https://www.programedukacionkologicznej.pl/uploads/22\\_2019\\_PEO\\_CWW\\_rak\\_gruczo%C5%82u\\_krokowego.pdf](https://www.programedukacionkologicznej.pl/uploads/22_2019_PEO_CWW_rak_gruczo%C5%82u_krokowego.pdf) (styczeń 2024).
- [53] Parker C, Castro E, Fiazi K i wsp. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2020, 31 (3): 1119-1134.
- [54] González del Alba A, Mendez-Vidal MJ, Vazquez S i wsp. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology* 2021; 23:969–79.
- [55] Mottet N, Cornford P, van den Bergh i wsp. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Limited Update march 2023 <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/pocket-guidelines/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Pocket-on-Prostate-Cancer-2023.pdf> (styczeń 2024).
- [56] NICE Prostate cancer: diagnosis and management. 2019, updated 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133> (styczeń 2024).
- [57] ASCO Virgo KS, Bryan Rumble R, de Wit R i wsp. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(11): 1274-1305.
- [58] Lowrance WT, Breau RH, Chou R i wsp. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II. *THE JOURNAL OF UROLOGY* 2023; 205: 22-29.
- [59] EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Lynparza. November 2022. EMA/941572/2022
- [60] [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/docs/recist\\_guideline.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/docs/recist_guideline.pdf) (styczeń 2024).
- [61] Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2014, 64, (4): 331–335. [https://journals.viamedica.pl/nawotwory\\_journal\\_of\\_oncology/article/view/NJO.2014.0055/34039](https://journals.viamedica.pl/nawotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0055/34039) (styczeń 2024)

- [62] Jassem J, Kowalczyk A, Biesiada A i wsp. Badania kontrolne po leczeniu najczęstszych nowotworów litych u dorosłych: zalecenia panelu ekspertów. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego NOWOTWORY*, 2022; 7(6): 440–465.
- [63] Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego. Opracowanie analityczne AOTMiT. 2019  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/089/RPT/WS.4320.1.2019\\_RAPORT\\_RGK\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.1.2019_RAPORT_RGK_BIP.pdf) (styczeń 2024).
- [64] Stajno P, Wiechno P, Demkow T. Urologia onkologiczna — co zmieniło się w ciągu ostatnich 25 lat? *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2016, 66(3): 238–244.
- [65] Nojszewska E. [red]. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Instytut Innowacyjna Gospodarka 2016.
- [66] Raport Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. Nojszewska E. [red]. Straty ekonomiczne i koszty leczenia wybranych ośmiu nowotworów w województwie dolnośląskim w latach 2014-2016 – wnioski dla polityki zdrowotnej. 2018.  
<https://pto.med.pl/sites/default/files/page-2020/Straty%20ekonomiczne%20i%20koszty%20leczenia%20WEB-2.PDF> (styczeń 2024).
- [67] Restelli U, Ceresoli GL, Croce D i wsp. Economic burden of the management of metastatic castrate-resistant prostate cancer in Italy: a cost of illness study. *Cancer Manag Res* 2017;9:789–800.
- [68] Dass RN, Hamberg P, Spencer M i wsp. The evaluation of health care resource utilization in patients with metastatic castration resistant prostate cancer: results of a multinational observational study. *Value Health* 2012;15:A435.  
<https://www.ispor.org/publications/journals/value-in-health/abstract/Volume-15--Issue-7/PCN140-The-Evaluation-of-Health-Care-Resource-Utilization-in-Patients-With-Metastatic-Castration-Resistant-Prostate-Cancer--Results-of-a-Multinational-Observational-Study>
- [69] Chowdhury S, Birtle A, Bjartell A i wsp. The Prostate Cancer Registry: analysis of medical resource utilisation (MRU) in an international, prospective, observational study of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Value Health* 2015;18:A482.
- [70] Halabi S, Roy A, Yang Q, Xie W. Radiographic progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15\_suppl: 5057-5057.  
[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.5057](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5057) (styczeń 2024).
- [71] Morris MJ, Molina A, Small EJ i wsp. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. *J Clin Oncol*. 2015;33(12):1356-63
- [72] Clarke Noel W, Armstrong Andrew J, Thiery-Vuillemin A i wsp. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evidence* 2022;0:EVIDoA2200043.
- [73] 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 specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2021000074/O/D20210074.pdf> (styczeń 2024).
- [74] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w 2016 roku. [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (styczeń 2024).
- [75] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (styczeń 2024).
- [76] Lebowitz D, Kay A, Berg W i wsp. Progression-free survival gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. *Cancer J*. 2009; 15(5): 386-394.
- [77] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The Oncologist* 2008; 13(suppl. 2): 19-21.

- [78] European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. September 2017. [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf) (styczeń 2024).
- [79] Floquet A, Vergote I, Colombo N i wsp. Progression-free survival by local investigator versus independent central review: Comparative analysis of the AGO-OVAR16 Trial. *Gynecologic Oncology* 2015, 136: 37-42.
- [80] Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:6 Supplement (LBA16-) [https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2023.41.6\\_suppl.LBA16?role=tab](https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.LBA16?role=tab) (styczeń 2024)
- [81] Pysz-Waberski D, Bulska-Będkowska W, Wachuła E. Leczenie bólu przewlekłego w onkologii — współpraca onkologa z psychoonkologiem. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 208–216.
- [82] AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/> (styczeń 2024)
- [83] AOTMiT stanowisko RP 71/2013 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/113/SRP/U\\_13\\_196\\_130513\\_stanowisko\\_71\\_Zytiga.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/113/SRP/U_13_196_130513_stanowisko_71_Zytiga.pdf) (styczeń 2024).
- [84] AOTMiT rekomendacja Prezesa nr 51/2013 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/113/REK/RP\\_51\\_2013\\_Octan\\_Abirateronu.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/113/REK/RP_51_2013_Octan_Abirateronu.pdf) (styczeń 2024).
- [85] AOTMiT stanowisko RP nr 68/2013 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/043/SRP/U\\_12\\_191\\_130429\\_stanowisko\\_68\\_abirateron\\_supresja.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/043/SRP/U_12_191_130429_stanowisko_68_abirateron_supresja.pdf) (styczeń 2024).
- [86] AOTMiT opinia RP 20/2019 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/007/ORP/U\\_4\\_26\\_190128\\_opinia\\_20\\_Zytiga\\_abirateroni\\_acetas\\_31s.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/007/ORP/U_4_26_190128_opinia_20_Zytiga_abirateroni_acetas_31s.pdf) (styczeń 2024).
- [87] AOTMiT stanowisko RP nr 135/2015 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/108/SRP/U\\_32\\_339\\_151016\\_stanowisko\\_135\\_Zytiga\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/SRP/U_32_339_151016_stanowisko_135_Zytiga_w_ref.pdf)
- [88] AOTMiT rekomendacja 82/2015 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/108/REK/RP\\_82\\_2015\\_Zytiga.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/REK/RP_82_2015_Zytiga.pdf) (styczeń 2024).
- [89] AOTMiT stanowisko nr 67/2013 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/044/SRP/U\\_12\\_190\\_130429\\_stanowisko\\_67\\_abirateron\\_docetaksel.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/044/SRP/U_12_190_130429_stanowisko_67_abirateron_docetaksel.pdf) (styczeń 2024).
- [90] AOTMiT rekomendacja 47/2013 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/044/REK/RP\\_47\\_2013\\_Octan\\_Abirateronu.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/044/REK/RP_47_2013_Octan_Abirateronu.pdf) (styczeń 2024).
- [91] AOTMiT stanowisko 68/2013 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/043/SRP/U\\_12\\_191\\_130429\\_stanowisko\\_68\\_abirateron\\_supresja.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/043/SRP/U_12_191_130429_stanowisko_68_abirateron_supresja.pdf) (styczeń 2024).
- [92] AOTMiT rekomendacja 48/2013 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/043/REK/RP\\_48\\_2013\\_Octan%20Abirater\(po%20supresji%20androg\).pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/043/REK/RP_48_2013_Octan%20Abirater(po%20supresji%20androg).pdf) (styczeń 2024).
- [93] AOTMiT stanowisko 345/2014 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/222/SRP/U\\_41\\_662\\_141124\\_stanowisko\\_345\\_Xtandi.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/222/SRP/U_41_662_141124_stanowisko_345_Xtandi.pdf) (styczeń 2024).
- [94] AOTMiT rekomendacja nr 246/2014 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/222/REK/RP\\_246\\_2014\\_Xtandi.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/222/REK/RP_246_2014_Xtandi.pdf) (styczeń 2024).
- [95] AOTMiT stanowisko 114/2015 [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/083/SRP/U\\_25\\_261\\_150810\\_stanowisko\\_114\\_XTANDI\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/083/SRP/U_25_261_150810_stanowisko_114_XTANDI_w_ref.pdf) (styczeń 2024).



- [96] AOTMiT Rekomendacja nr 67/2015 z dnia 11 sierpnia 2015 r  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/083/REK/RP\\_67\\_2015\\_XTANDI.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/083/REK/RP_67_2015_XTANDI.pdf) (styczeń 2024).
- [97] AOTMiT 28/2017  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/008/SRP/U\\_11\\_94\\_170320\\_stanowisko\\_28\\_XTANDI\\_art.35.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/008/SRP/U_11_94_170320_stanowisko_28_XTANDI_art.35.pdf)  
(styczeń 2024).
- [98] AOTMiT rekomendacja 19/2017  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/008/REK/RP\\_19\\_2017\\_Xtandi.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/008/REK/RP_19_2017_Xtandi.pdf) (styczeń 2024).
- [99] AOTMiT stanowisko nr 82/2018  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/116/SRP/U\\_32\\_316\\_180827\\_stanowisko\\_82\\_Xtandi\\_w\\_ref\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/116/SRP/U_32_316_180827_stanowisko_82_Xtandi_w_ref_BIP.pdf) (styczeń 2024).
- [100] AOTMiT rekomendacja nr 80/2018  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/116/REK/RP\\_80\\_2018\\_Xtandi.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/116/REK/RP_80_2018_Xtandi.pdf) (styczeń 2024).
- [101] CADTH <https://www.cadth.ca/olaparib-0> (styczeń 2024)
- [102] CADTH abirateron <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-zytiga-mcrpc-fn-rec.pdf> (styczeń 2024).
- [103] CADTH enzalutamid [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_enzalutamide\\_xtandi\\_1stln\\_mcrpc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_enzalutamide_xtandi_1stln_mcrpc_fn_rec.pdf)
- [104] CADTH enzalutamid <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-xtandi-fn-rec.pdf> (styczeń 2024).
- [105] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10802> (styczeń 2024)  
<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10802/documents/674>
- [106] NICE abirateron <https://www.nice.org.uk/guidance/ta387/chapter/1-Recommendations> (styczeń 2024).
- [107] NICE abirateron <https://www.nice.org.uk/guidance/ta259> (styczeń 2024).
- [108] NICE enzalutamid <https://www.nice.org.uk/guidance/ta377> (styczeń 2024).
- [109] NICE enzalutamid <https://www.nice.org.uk/guidance/ta316> (styczeń 2024).
- [110] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaparib-lyparza-mcrpc-full-smc2617/> (styczeń 2024)
- [111] SMC abirateron <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abiraterone-zytiga-irp-87313/> (styczeń 2024).
- [112] SMC abirateron <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abiraterone-zytiga-resubmission-76412/> (styczeń 2024).
- [113] SMC enzalutamid  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1628/enzalutamide\\_xtandi\\_irp\\_final\\_feb\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1628/enzalutamide_xtandi_irp_final_feb_2016_for_website.pdf) (styczeń 2024).
- [114] SMC enzalutamid  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1629/enzalutamide\\_xtandi\\_final\\_october\\_2013\\_amended\\_081113.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1629/enzalutamide_xtandi_final_october_2013_amended_081113.pdf)  
(styczeń 2024).
- [115] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/olaparib-lyparza8/> (styczeń 2024)
- [116] AWMSG abirateron <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/abiraterone-acetate-zytiga/>  
(styczeń 2024).
- [117] AWMSG abirateron <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/abiraterone-zytiga/> (styczeń 2024).
- [118] AWMSG enzalutamid <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/enzalutamide-xtandi/>  
(styczeń 2024).
- [119] AWMSG enzalutamid <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/enzalutamide-xtandi2/>  
(styczeń 2024).
- [120] HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20172\\_LYNPARZA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT20172.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20172_LYNPARZA_PIC_EI_AvisDef_CT20172.pdf) (styczeń 2024)
- [121] HAS abirateron [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/zytiga\\_ct\\_11654.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/zytiga_ct_11654.pdf) (styczeń 2024).
- [122] HAS abirateron [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/zytiga\\_ct12826.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/zytiga_ct12826.pdf) (styczeń 2024).
- [123] HAS abirateron [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14126\\_ZYTIGA\\_PIC\\_REEV\\_AvisPostObs\\_CT14126.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14126_ZYTIGA_PIC_REEV_AvisPostObs_CT14126.pdf)
- [124] HAS abirateron [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15892\\_ZYTIGA\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15892.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15892_ZYTIGA_PIS_RI_Avis2_CT15892.pdf) oraz  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15842\\_ZYTIGA\\_QD\\_INS\\_Avis2\\_CT15842.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15842_ZYTIGA_QD_INS_Avis2_CT15842.pdf) (styczeń 2024).

- [125] HAS abirateron Sandoz [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20067\\_ABIRATERONE\\_SANDOZ\\_PIS\\_INS\\_AvisDef\\_CT20067.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20067_ABIRATERONE_SANDOZ_PIS_INS_AvisDef_CT20067.pdf) (styczeń 2024).
- [126] HAS enzalutamid 2013 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13108\\_XTANDI\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT13108.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13108_XTANDI_PIC_INS_Avis2_CT13108.pdf) (styczeń 2024).
- [127] HAS enzalutamid 2015 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13973\\_XTANDI\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT13973.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13973_XTANDI_PIC_EI_Avis2_CT13973.pdf) (styczeń 2024).
- [128] HAS enzalutamid 2018 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17148\\_XTANDI\\_QD\\_INS\\_Avis1\\_CT17148.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17148_XTANDI_QD_INS_Avis1_CT17148.pdf) (styczeń 2024).
- [129] HAS enzalutamid 2019 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/xtandi\\_19032019\\_avis\\_efficiency.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/xtandi_19032019_avis_efficiency.pdf) (styczeń 2024).
- [130] PBAC <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-11/pbac-web-outcomes-11-2023.pdf> (styczeń 2024)
- [131] PBAC abirateron 2011 <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/pbac-psd-abiraterone-nov11> (styczeń 2024).
- [132] PBAC abirateron 2012 <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/abiraterone>  
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/abiraterone>  
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/abiraterone> (styczeń 2024).
- [133] PBAC abiraterone 2014 <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/abiraterone-psd-07-2014.pdf> (styczeń 2024).
- [134] PBAC abirateron 2017 <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/files/abiraterone-psd-march-2017.pdf> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/abiraterone-psd-july-2017.pdf> (styczeń 2024).
- [135] PBAC enzalutamid <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/enzalutamide-psd-07-2014.pdf> (styczeń 2024).
- [136] PBAC enzalutamid <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/enzalutamide-psd-november-2015.pdf>
- [137] PBAC enzalutamid <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/files/enzalutamide-psd-march-2017.pdf> (styczeń 2024).
- [138] PBAC enzalutamid <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/enzalutamide-psd-july-2017.pdf> (styczeń 2024).
- [139] PBAC enzalutamid <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/abiraterone-enzalutamide-psd-mar-2021.pdf> (styczeń 2024).
- [140] G-BA <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/917/#zweckmaeige-vergleichstherapie> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6073/2023-07-06\\_AM-RL-XII\\_Olaparib\\_D-900\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6073/2023-07-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-900_BAnz.pdf) (styczeń 2024)
- [141] G-BA abirateron [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-neuesAWG\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_BAnz.pdf) (styczeń 2024).
- [142] G-BA abirateron [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Abirateron\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf) (styczeń 2024).
- [143] G-BA enzalutamid [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1933/2014-02-20\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_2013-09-01-D-073\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1933/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_BAnz.pdf) [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2265/2015-06-18\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_nAWG\\_2015-01-01-D-146\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2265/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_BAnz.pdf) (styczeń 2024).
- [144] ChPL Zityga (octan abirateronu) [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136263/anx\\_136263\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136263/anx_136263_pl.pdf) (styczeń 2024).
- [145] ChPL Xtandi (enzalutamid) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pl.pdf) (styczeń 2024).
- [146] <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10802/documents/674>
- [147] [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/article/view/92325/75549](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/92325/75549)

## 8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia do zmodyfikowanego programu lekowego B.56, z uwzględnieniem rozpatrywanego wskazania dla olaparybu [2].	14
Tabela 2. Klasyfikacja histopatologiczna nowotworów gruczołu krokowego według WHO [8].	17
Tabela 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61 – rozpoznanie główne lub współistniejące) na podstawie danych z NFZ, w latach 2016-2021 [48], [49].	27
Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych abirateronem i enzalutamidem w ramach programu lekowego B.56 w Polsce, w latach 2017-2022, na podstawie uchwał/statystyk NFZ [4], [43], [44].	28
Tabela 5. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii, dotyczącego populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego [51].	28
Tabela 6. Koszty bezpośrednie ponoszone w województwie dolnośląskim w roku 2016 z powodu rozpoznania C61 wg ICD-10 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) [66].	31
Tabela 7. Informacje odnoszące się do refundacji leków i procedur w ramach programu lekowego B.56 w 2022 roku [43].	32
Tabela 8. Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne) [60], [61].	35
Tabela 9. Kategorie odpowiedzi dla zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1 [60], [61].	35
Tabela 10. Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1 [60], [61].	35
Tabela 11. Zalecane badania kontrolne u chorych na raka gruczołu krokowego [62].	36
Tabela 12. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka gruczołu krokowego (C61), z podziałem na kategorię dostępności [3] (stan na styczeń 2024).	37
Tabela 13. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (stan na styczeń 2024).	40
Tabela 14. Zarejestrowane wskazania dla stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych, zgodnie z ChPL Lynparza® [1].	52
Tabela 15. Metody przeprowadzenia badania PROpel, dotyczącego zastosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego [1], [72].	56
Tabela 16. Kluczowe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania PROpel, dotyczące zastosowania olaparybu w terapii skojarzonej z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w populacji pacjentów z przerzutowym CRPC [1], [72], [80].	57
Tabela 17. Olaparyb i komparatory w świetle stanowisk Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (styczeń 2024).	65
Tabela 18. Oceniana interwencja oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (styczeń 2024).	69
Tabela 19. Porównanie punktacji w skali Gleasona ze skalą ISUP (ang. <i>International Society for Urological Pathology</i> ), służących ocenie stopnia złośliwości raka gruczołu krokowego [11].	88
Tabela 20. Klasyfikacja TNM ( <i>tumor, nodes, metastases</i> ) raka gruczołu krokowego według UICC (ang. <i>Union for International Cancer Control</i> ) [11], [9].	89
Tabela 21. Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona [9].	89
Tabela 22. Grupy ryzyka dla wznowy biochemicznej raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu oraz zaawansowanego miejscowo [11].	90
Tabela 23. Najważniejsze leki stosowane w leczeniu farmakologicznym raka gruczołu krkoku [25], [9].	91
Tabela 24. Opcje leczenia raka gruczołu krokowego w zależności od stadium zaawansowania i ryzyka wznowy [47], [13], [12] (niezależnie od statusu refundacyjnego w Polsce).	91

Tabela 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza® - w postaci tabletek powlekanych (interwencja wnioskowana) oraz abirateronu (komparator).....	93
Tabela 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi® (komparator). .....	104

### Spis rysunków

Rysunek 1. Lokalizacja anatomiczna gruczołu krokowego (prostaty) na podstawie referencji [6]. .....	16
Rysunek 2. Odsetki pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, otrzymujących poszczególne linie leczenia [22]. .....	20
Rysunek 3. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów: A - zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku u mężczyzn; B - zgony na nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku u mężczyzn [45]. .....	24
Rysunek 4. Liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce (C61), w latach 1999-2020 [45], [47].....	25
Rysunek 5. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w latach 1980–2020, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [45]. .....	26
Rysunek 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C61 w latach 2010-2017, na podstawie danych z raportu Fundacji „Eksperci dla Zdrowia” [47]. .....	26
Rysunek 7. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.56 w latach 2017–2022, na podstawie uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia; *dane z referencji [47], ^dane z referencji [43]. .....	27
Rysunek 8. Struktura kosztów pośrednich nowotworu gruczołu krokowego (C61) w województwie dolnośląskim w latach 2014-2016 oszacowana w raporcie „Straty ekonomiczne i koszty leczenia wybranych ośmiu nowotworów w województwie dolnośląskim w latach 2014-2016” [66]. .....	30

## 9. ANEKS

### 9.1. ETIOLOGIA I PATOGENEZA ROZWOJU RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

Do czynników ryzyka mających wpływ na powstanie i rozwój raka gruczołu krokowego zaliczane są:

- wiek – zapadalność na raka prostaty wzrasta wraz z wiekiem, szczególnie po 65 roku życia;
- obciążenie genetyczne (kilkukrotnie większe ryzyko zachorowania dotyczy mężczyzn, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na raka gruczołu krokowego);
- czynniki chemiczne np. narażenie na dym tytoniowy, metale ciężkie (kadm);
- pochodzenie etniczne - częstość występowania raka gruczołu krokowego jest zwiększona u osób pochodzenia afroamerykańskiego;
- nieodpowiednia dieta (bogata w kwasy nasycone, czerwone mięso, słodczyce);
- otyłość;
- zakażenia wirusowe, które mogą być odpowiedzialne za proces anaplazji komórek stercza [39], [9], [10].

Nosiciele mutacji konstytutywnych genów predysponujących do dziedzicznego raka piersi i jajnika (genów BRCA1 i 2) znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia raka prostaty. Dobrze udokumentowany jest związek mutacji genu BRCA2 ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty. Oszacowano, średnie ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego u nosicieli mutacji genu BRCA2 jest zwiększone około 5 razy, 7-krotnie do 65 roku życia, a nawet 20-krotnie do 56 roku życia [41], [42].

Aktualnie nie ma wiarygodnych dowodów na to, że jakiegokolwiek środki zapobiegawcze mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego [11].

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem wykazującym zależność hormonalną, co oznacza, że do jego rozwoju przyczynia się testosteron, a dokładnie dihydrotestosteron (DHT), będący jego aktywnym metabolitem. Dihydrotestosteron występuje w gruczole krokowym w stężeniu około 10-krotnie większym od stężenia testosteronu i wykazuje około 10-krotnie większe powinowactwo do receptorów androgenowych (AR, ang. *androgen receptor*). Uważa się, że dihydrotestosteron jest głównym androgenem regulującym rozwój gruczołu krokowego, a jego działania następuje po związaniu się go ze swoistymi receptorami komórki [39], [25].

### 9.2. OBJAWY ORAZ PRZEBIEG RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

Rak gruczołu krokowego w początkowej fazie wzrostu jest praktycznie bezobjawowy, co utrudnia rozpoznanie [10]. Nowotwór ten rozwija się powoli, a od momentu pojawienia się pierwszych zmian

nowotworowych w pojedynczych komórkach do ukształtowania się wyczuwalnego w badaniu palpacyjnym guzka może minąć nawet 10 lat. Początkowo nowotwór zlokalizowany jest w obrębie samego gruczołu [10]. Gruczolaki gruczołu krokowego zwykle powstają w strefie obwodowej prostaty, zwłaszcza w jej części wierzchołkowej, i najczęściej są wielogniskowe. Charakterystyczną cechą jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych, szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstania wodonercza i niewydolności nerek [9]. W miarę dalszego rozwoju nowotwór może tworzyć przerzuty w węzłach chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zastłonowe oraz węzły poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych) a także przerzuty odległe (zazwyczaj w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie) [10], [9].

Do objawów rozwoju nowotworu gruczołu krokowego należą:

- potrzeba częstego oddawania moczu;
- parcie nagłaca na mocz;
- nietrzymanie moczu;
- zaleganie moczu w pęcherzu lub w skrajnych przypadkach całkowite zatrzymanie moczu;
- krwiomocz;
- zaburzenia erekcji;
- krew w spermie;
- trudności z wypróżnieniem, ból i pieczenie w trakcie wypróżniania;
- obniżenie masy ciała;
- bóle w okolicy miednicy [10], [12].

Większość tych objawów jest niestety niespecyficzna dla raka prostaty i bywa mylona z innymi schorzeniami związanymi z dysfunkcją układu moczowego i płciowego [10].

Ze względu na poziom nasilenia objawów można wyróżnić cztery postacie kliniczne raka prostaty:

- postać jawną – objawy stwierdzone w badaniu podmiotowym i przedmiotowym;
- postać utajoną – zmiana stwierdzona w badaniu *per rectum*, pacjent nie zgłasza dolegliwości;
- postać ukrytą – zmiana wykryta wskutek poszukiwania pierwotnego ogniska nowotworowego bez wyczuwalnej palpacyjnie zmiany w sterczu, występujące objawy spowodowane są poprzez przerzuty odległe;
- postać wykrytą przypadkowo – wykrytą na podstawie badania histopatologicznego u chorych, u których wcześniej nie podejrzewano raka stercza [10].

### 9.3. DIAGNOSTYKA I ROZPOZNIANIE RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO – SZCZEGÓLWE INFORMACJE

Podstawową i najprostszą metodą diagnostyczną, która zwykle stosowana jest u mężczyzn rutynowo lub też przy podejrzeniu raka stercza, jest badanie prostaty palcem przez odbytnicę (*per rectum*). Umożliwia ono lekarzowi ocenę przylegającej do przedniej ściany odbytnicy tylnej części gruczołu krokowego, w której zazwyczaj umiejscawia się większość nowotworów, oraz wykrycie zmian o objętości powyżej 0,2 ml [47], [9].

Istotne znaczenie w diagnostyce raka gruczołu krokowego ma określenie stężenia swoistego antygenu prostaty (PSA, ang. *Prostate Specific Antigen*), jednakże należy zaznaczyć, że marker ten nie jest swoisty dla tego nowotworu złośliwego, a jego stężenie może wzrosnąć również w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Dotychczas nie określono zakresu norm stężenia PSA w surowicy — dawniej uznawano za prawidłowe wartości do 4 ng/ml, niemniej nawet w przypadku niższych wartości ryzyko obecności raka gruczołu krokowego jest niemałe. Przyjmuje się, że im wyższa wartość, tym bardziej prawdopodobne jest istnienie raka stercza [9], [10].

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego określa się na podstawie badania histologicznego materiału uzyskanego podczas biopsji przezodbytnicznej stercza wykonanej pod kontrolą ultrasonografii przezodbytnicznej (TRUS; ang. *transrectal ultrasonography*). Wskazania do biopsji obejmują:

- podwyższenie stężenia PSA w surowicy;
- podejrzenie raka gruczołu krokowego na podstawie badania palcem przez odbytnicę i/lub TRUS [9].

Jeśli badanie palcem przez odbytnicę i TRUS nie wykazują zmian ogniskowych, zaleca się wykonanie biopsji wielomiejscowej, przy czym liczbę rdzeni uzależnia się od objętości prostaty:

- co najmniej 8 (2 x 4), jeśli objętość prostaty wynosi 30–40 ml,
- co najmniej 10 (2 x 5), gdy objętość prostaty jest większa niż 40 ml [9].

Ocena histologiczna rdzeni tkankowych pochodzących z biopsji określa czynniki rokownicze:

- liczba rdzeni, w których wykryto raka, w stosunku do liczby rdzeni bez raka;
- powierzchnia z utkaniem raka w stosunku do powierzchni bez raka we wszystkich rdzeniach;
- wskaźnik Gleasona [9].

Należy jednakże zaznaczyć, że ujemny wynik biopsji gruczołu krokowego nie wyklucza obecności raka. Wskazania do powtórzenia biopsji dotyczą mężczyzn, u których po biopsji ujemnej utrzymują się przesłanki sugerujące raka, takie jak:

- narastanie lub utrzymywanie się pierwotnie podwyższonego stężenia PSA;
- nieprawidłowy wynik badania przez odbytnicę [szczególnie gdy wynik pierwszej biopsji stanowił o obecności nietypowej proliferacji drobnogruczolkowej (ASAP, ang. *atypical small acinar proliferation*)] [9].

Aktualne wytyczne ESMO zalecają wykonanie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego (mpMRI) przed wykonaniem biopsji gruczołu krokowego., a także wskazują, że do potwierdzenia wskazań do biopsji u mężczyzn z podwyższonym PSA powinien służyć kalkulator ryzyka raka prostaty i/lub mpMRI [13].

Badaniami uzupełniającymi w określaniu stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego są scyntygrafia kości, tomografia komputerowa (CT), rezonans magnetyczny (MRI) oraz w szczególnych sytuacjach zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej (RTG) [10].

#### Stopnie złośliwości raka gruczołu krokowego

Stopień złośliwości nowotworu prostaty najczęściej określa się za pomocą skali Gleasona, która jest sumą 2 stopni złośliwości dominujących w badanym materiale tkankowym z biopsji, oznaczonych w zakresie 1–5. Punktacja łączna dla dwóch stopni złośliwości (wskaźnik Gleasona) mieści się w zakresie od 2 do 10 - im wyższy wynik, tym nowotwór ma bardziej agresywny (złośliwy) charakter tj. rozwija się najczęściej bardzo szybko i często daje przerzuty. Wskaźnik Gleasona:

- poniżej 6 odpowiada złośliwości małej,
- 6–7 odpowiada złośliwości umiarkowanej,
- powyżej 7 odpowiada dużej złośliwości [52], [9].

Inną skalą służącą do oceny stopnia złośliwości jest skala ISUP (ang. *International Society for Urological Pathology*) [11]. Porównanie punktacji w skali Gleasona i ISUP przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19. Porównanie punktacji w skali Gleasona ze skalą ISUP (ang. *International Society for Urological Pathology*), służących ocenie stopnia złośliwości raka gruczołu krokowego [11].**

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

#### Stopnie zaawansowania raka prostaty

Niezbędną informacją, które detreminuje podjęcie decyzji o leczeniu ma określenie stopnia zaawansowania nowotworu. W tym celu stosuje się klasyfikację według TNM (ang. Tumor-Node-Metastasis) obejmującą klasyfikację stopnia zaawansowania miejscowego nowotworu (T-tumor), klasyfikację przerzutów do węzłów chłonnych (N - nodes) oraz klasyfikację przerzutów odległych (M-metastases) [10], [9].



Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



**Tabela 20. Klasyfikacja TNM (tumor, nodes, metastases) raka gruczołu krokowego według UICC (ang. Union for International Cancer Control) [11], [9].**

Cecha	Definicja
<b>T (tumor)</b>	<b>Guz pierwotny</b>
<b>TX</b>	Nie można ocenić guza pierwotnego
<b>T0</b>	Brak cech guza pierwotnego
<b>T1</b>	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, nie wykazują go badania obrazowe
<b>- T1a</b>	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego; stanowi $\leq 5\%$ wyciętej tkanki gruczołu krokowego
<b>- T1b</b>	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego; stanowi $> 5\%$ wyciętej tkanki gruczołu krokowego
<b>- T1c</b>	Guz rozpoznany na podstawie biopsji rdzeniowej (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
<b>T2</b>	Guz ograniczony do stercza
<b>- T2a</b>	Guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego
<b>- T2b</b>	Guz zajmuje ponad połowę jednego płata stercza, ale nie zajmuje obu płatów
<b>- T2c</b>	Guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego
<b>T3</b>	Guz nacieka poza torebkę gruczołu krokowego
<b>- T3a</b>	Naciekanie pozatorebkowe (jedno- lub obustronne), w tym naciekanie mikroskopowe szyi pęcherza moczowego
<b>- T3b</b>	Guz nacieka pęcherzyk(-i) nasienny(-e)
<b>T4</b>	Guz jest nieruchomy lub nacieka struktury sąsiadujące, inne niż pęcherzyki nasienne (zwieracz zewnętrzny odbytu, mięsień dźwigacz odbytu, pęcherz lub ścianę miednicy)
<b>N (nodes)</b>	<b>Okoliczne (regionalne) węzły chłonne</b>
<b>Nx</b>	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
<b>N1</b>	Przerzut(-y) w regionalnych węzłach chłonnych
<b>M (metastases)</b>	<b>Przerzuty odległe</b>
<b>MX</b>	Nie można ocenić przerzutów odległych
<b>M0</b>	Nie stwierdza się przerzutów odległych
<b>M1</b>	Obecny(-e) przerzut(-y) odległy(-e)
<b>- M1a</b>	Przerzut(-y) w 1 lub w wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
<b>- M1b</b>	Przerzuty do kości
<b>- M1c</b>	Przerzuty o innym umiejscowieniu

Na podstawie stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego, stężeniu PSA oraz wskaźnika Gleasona określa się grupy prognostyczne, zgodnie ze zasadami ujętymi w poniższej tabeli [9].

**Tabela 21. Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona [9].**

Grupa	T	N	M	PSA [ng/ml]	Wskaźnik Gleasona
<b>I</b>	1a-c	0	0	$< 10$	$\leq 6$
	2a	0	0	$< 10$	$\leq 6$
<b>IIA</b>	1a-c	0	0	$< 20$	7
	1a-c	0	0	$\geq 10$ i $< 20$	$\leq 6$
<b>IIB</b>	2a, b	0	0	$< 20$	$\leq 7$
	2c	0	0	Każde	Każdy
	1-2	0	0	$\geq 20$	Każdy
<b>III</b>	1-2	0	0	Każde	$\geq 8$
	3a, b	0	0	Każde	Każdy
<b>IV</b>	4	0	0	Każde	Każdy
	Każde	1	0	Każde	Każdy
	Każde	Każde	1	Każde	Każdy

T – guz pierwotny, N – węzły chłonne, M – przerzuty odległe.

Po ustaleniu zaawansowania klinicznego możliwe jest wyróżnienie poszczególnych grup pacjentów w zależności od ryzyka wznowy biochemicznej raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu oraz zaawansowanego miejscowo, zgodnie z kryteriami w poniższej tabeli [11].

**Tabela 22. Grupy ryzyka dla wznowy biochemicznej raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu oraz zaawansowanego miejscowo [11].**

Niskie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko	
PSA <10 ng/ml oraz wskaźnik Gleasona <7 (ISUP stopień 1) oraz cT1-2a	PSA 10-20 ng/ml lub wskaźnik Gleasona >7 (ISUP stopień 2/3) lub cT2b	PSA >20 ng/ml lub wskaźnik Gleasona >7 (ISUP stopień 4/5) lub cT2c	Paźde PSA, każdy wskaźnik Gleasona (każdy stopień ISUP), cT3-4 lub cN+
Choroba ograniczona do narządu			Rak miejscowo zaawansowany

ISUP - ang. *International Society for Urological Pathology*

## 9.4. OGÓLNE MOŻLIWOŚCI LECZENIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Postępowanie terapeutyczne w przypadku raku gruczołu krokowego obejmuje coraz więcej możliwych schematów leczenia. W leczeniu raka stercza stosuje się:

- baczna obserwację,
- aktywny nadzór (dla chorych z grupy o małym ryzyku progresji choroby, u których przewidywany czas przeżycia przekracza 10 lat; celem tego postępowania jest uchronienie od powikłań występujących po radykalnym leczeniu grupy chorych na raka „klinicznie nieistotnego” [64]);
- zabiegi operacyjne (np. prostatektomię, orchidektomię)
- hormonoterapię;
- chemioterapię
- radioterapię/stosowanie radiofarmaceutyków;
- leczenie ukierunkowane molekularnie [10], [47], [13], [12], [9], [63].

Raki gruczołu krokowego ograniczone do narządu są leczone metodami radykalnymi, w postaci całkowitego wycięcia gruczołu krokowego z pęcherzykami nasiennymi i miednicznymi węzłami chłonnymi (prostatektomia radykalna) lub w postaci radykalnej radioterapii - napromieniania z pól zewnętrznych, bądź w postaci napromieniania śródtkankowego (brachyterapia) [11], [39].

Podstawową metodą leczenia chorych na raka gruczołu krokowego jest osiągalna na kilka sposobów **deprywacja androgenowa**, która sama w sobie nie prowadzi do wyleczenia, ale jest na tyle skuteczna i bezpieczna, że może zapewniać pacjentom wieloletnią kontrolę przebiegu procesu nowotworowego przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych. Wyłączenie produkcji hormonów w jądrach można osiągnąć przez obustronną orchidektomię (tj. usunięcie jąder) lub zahamowanie produkcji hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę. Długodziałające analogi gonadoliberyny (leuprorelina, goserelina, tryptorelina) zakłócają naturalny rytm wahań stężenia gonadoliberyny. W początkowej fazie powodują

uwolnienie hormonu folikulotropowego (FSH) i hormonu luteinizującego z przysadki, co w konsekwencji wywołuje wzrost stężenia testosteronu, jednak ostatecznie oś podwzgórze–przysadka–jądra zostaje długotrwale zablokowana. Z kolei antagoniści gonadoliberyny (abareliks, degareliks oraz doustny relugoliks) od razu hamują wydzielanie hormonów gonadotropowych i nie dochodzi do efektu *flare-up*. Innymi strategiami hormonoterapii są substancje kompetycyjnie blokujące receptory androgenowe (bikalutamid, flutamid, nilutamid), antagonizujące jego aktywność (estrogeny), hamujące konwersję androgenów do dihydrotestosteronu (finasteryd, dutasteryd, epristeryd) [25], [63].

**Tabela 23. Najważniejsze leki stosowane w leczeniu farmakologicznym raka gruczołu krokowego [25], [9].**

Ograniczenia wytwarzania androgenów	Zahamowania działania androgenów na receptory gruczołu krokowego
Kastracja chirurgiczna – obustronna orchidektomia	Antyandrogeny niesteroidowe: bikalutamid, flutamid, nilutamid, enzalutamid, apalutamid, darolutamid
Kastracja farmakologiczna: - agoniści/analogi hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH): gorselina, lauproleina, triptorelina, histrelina; - antagoniści LHRH: degareliks, relugoliks	Antyandrogeny steroidowe: octan abirateronu, octan cyproteronu

**Tabela 24. Opcje leczenia raka gruczołu krokowego w zależności od stadium zaawansowania i ryzyka wznowy [47], [13], [12] (niezależnie od statusu refundacyjnego w Polsce).**

Stadium	Grupa ryzyka	Opcje leczenia
<b>Choroba zlokalizowana</b>	Niskie ryzyko	Aktywny nadzór Brachyterapia Radykalna prostatektomia Radykalna radioterapia
	Pośrednie ryzyko	Radykalna prostatektomia Radykalna radioterapia ±neoadjuwantowa deprywacja androgenowa Brachyterapia Aktywny nadzór
	Wysokie ryzyko	Długofalowa deprywacja androgenowa+radykalna radioterapia ± neoadjuwantowy docetaksel Radykalna prostatektomia + limfaadenektomia miednicy
<b>Choroba miejscowo zaawansowana</b>	-	Neoadjuwantowa deprywacja androgenowa + radykalna radioterapia + adjuwantowa deprywacja androgenowa ± neoadjuwantowy docetaksel Radykalna prostatektomia + limfaadenektomia miednicy
<b>Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów odległych (M0)</b>	Wysokie ryzyko	Deprywacja androgenowa+apalutamid Deprywacja androgenowa+darolutamid Deprywacja androgenowa+enzalutamid
<b>Choroba przerzutowa</b>	Pacjenci nieleczeni hormonalnie	Deprywacja androgenowa+abirateron Deprywacja androgenowa+docetaksel Deprywacja androgenowa+enzalutamid Deprywacja androgenowa+apalutamid Radioterapia w celu zmniejszenia objętości [guzów] Sama deprywacja androgenowa w przypadku pacjentów, którzy nie tolerują powyższych opcji leczenia Leki poprawiające stan kości
	Rak oporny na kastrację (1 linia)	Abirateron Docetaksel Enzalutamid Rad 223 (Ra 223) w przypadku pozostałych pacjentów (i przerzutami jedynie do kości)

Stadium	Grupa ryzyka	Opcje leczenia
	Druga linia leczenia lub terapie po docetakselu	Abirateron Kabazytaksel Enzalutamid Rad 223 (Ra 223)

## 9.5. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej – Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) oraz komparatorów (refundowanych technologii opcjonalnych) – abirateronu i enzalutamidu.

**Tabela 25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza® - w postaci tabletek powlekanych (interwencja wnioskowana) oraz abirateronu (komparator).**

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [1] Interwencja wnioskowana	Zytiga® (octan abirateronu, tabletki) [144] Komparator
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, Kod ATC: L01XK01	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne, Kod ATC: L02BX03
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach in vitro oraz wzrost guzów in vivo, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami lub nowymi lekami hormonalnymi (ang. new hormonal agents, NHA).</p> <p>Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. base excision repair, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykać kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. non-homologous end joining, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może</p>	<p>Octan abirateronu (ZYTIGA) jest zamieniany in vivo do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17<math>\alpha</math>-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 17<math>\alpha</math>-hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.</p> <p>Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).</p> <p>Rezultat działania farmakodynamicznego</p> <p>ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości niższych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych analogów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów. PSA służy jako biomarker u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W badaniu klinicznym fazy 3, u pacjentów którzy</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [1] Interwencja wnioskowana	Zytiga® (octan abirateronu, tabletki) [144] Komparator
	<p>osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji BRCA1 lub BRCA2 szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych. W modelach in vivo z dysfunkcją genu BRCA1/2, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.</p> <p>Połączone działanie przeciwnowotworowe z NHA</p> <p>W badaniach nieklinicznych na modelach raka gruczołu krokowego zgłoszono występowanie połączonego działania przeciwnowotworowego, gdy inhibitory PARP i leki hormonalne następnej generacji były podawane razem. Enzym PARP uczestniczy w pozytywnej koregulacji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. androgen receptor, AR), co prowadzi do większej supresji genu docelowego dla AR, gdy szlaki sygnałowe PARP/AR zostają jednocześnie zahamowane. W innych badaniach nieklinicznych stwierdzono, że leczenie lekami z grupy NHA hamuje transkrypcję niektórych genów HRR, wywołując tym samym niedobór HRR i zwiększoną wrażliwość na inhibitory PARP w mechanizmach niegenetycznych.</p>	<p>mieli niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem taksanów, 38% pacjentów leczonych octanem abirateronu, versus 10% otrzymujących placebo, uzyskało co najmniej 50% zmniejszenie wartości PSA w porównaniu do wartości wyjściowych.</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Rak jajnika</p> <p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny.</li> <li>leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.</li> </ul> <p>Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu</li> </ul>	<p>Produkt leczniczy ZYTIGA jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;</li> <li>leczenia, opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</li> </ul>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [1] Interwencja wnioskowana	Zytiga® (octan abirateronu, tabletki) [144] Komparator
	<p>złośliwości (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination deficiency, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji <i>BRCA1/2</i> i (lub) niestabilności genomu.</p> <p><b>Rak piersi</b> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.</li> <li>• monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii.</li> </ul> <p>U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.</p> <p><b>Gruczolakorak trzustki</b> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i>, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.</p> <p><b>Rak gruczołu krokowego</b> Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby;</li> <li>• <b>w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.</b></li> </ul>	

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [1] Interwencja wnioskowana	Zytiga® (octan abirateronu, tabletki) [144] Komparator
<b>Dawkowanie i sposób podania</b>	<p>Leczenie produktem Lynparza powinien rozpocząć i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p><u>Dobór pacjentów:</u> W ChPL przedstawiono szczegóły doboru pacjentów do leczenia w poszczególnych wskazaniach. Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono informacje odnoszące się do pacjentów z rakiem prostaty.</p> <p>Monoterapia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2: Przed rozpoczęciem leczenia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 (mCRPC) produktem Lynparza, należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji w genach BRCA1/2 (z wykorzystaniem materiału z guza lub próbki krwi). Status mutacji BRCA1/2 powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem zwalidowanego testu.</p> <p>Leczenie mCRPC w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem: Nie ma konieczności wykonywania badań genomu przed zastosowaniem produktu leczniczego Lynparza w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pacjentów z mCRPC.</p> <p>Należy przeprowadzić poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów diagnozowanych w celu wykrycia mutacji w genach BRCA1/2, zgodnie z lokalnymi regulacjami.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg. Zalecana dawka produktu Lynparza w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika lub w leczeniu raka gruczołu krokowego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem lub w leczeniu hormonalnym wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg.</p> <p><u>Lynparza w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem</u> Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu pacjentów z mCRPC, dawka abirateronu wynosi 1000 mg doustnie raz na dobę. Abirateron należy podawać z prednizonem lub prednizolonem w dawce 5 mg</p>	<p>Ten produkt leczniczy powinien być zalecany przez lekarza z odpowiednią specjalizacją.</p> <p><u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka wynosi 1000 mg (dwie tabletki 500 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron.</p> <p>Produkt leczniczy ZYTIGA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami gonadoliberyny (ang. <i>luteinising hormone releasing hormone</i>, LHRH). Należy oceniać aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zastój płynów należy oceniać co miesiąc. Jednakże, pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii, a następnie co miesiąc.</p> <p>U pacjentów z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia produktem ZYTIGA, należy utrzymywać stężenie potasu na poziomie <math>\geq 4,0</math> mM.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia <math>\geq 3</math>. w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Nie należy wznowiać leczenia produktem ZYTIGA, aż nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub wartości wyjściowych.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki dobowej zarówno produktu leczniczego ZYTIGA, jak prednizonu lub prednizolonu należy wznowić leczenie zwykle zalecaną dawką dobową następnego dnia.</p>



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [1] Interwencja wnioskowana	Zytiga® (octan abirateronu, tabletki) [144] Komparator
	<p>doustnie dwa razy na dobę. Należy zapoznać się z pełną informacją o produkcie dotyczącą abirateronu.</p> <p><b>Czas trwania leczenia</b> Leczenie mCRPC w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem: Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, gdy produkt leczniczy Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem. Leczenie analogiem gonadoliberyny (GnRH) należy kontynuować podczas leczenia u wszystkich pacjentów; alternatywnie, pacjenci powinni poddać się wcześniej obustronnej orchidektomii. Należy zapoznać się z informacją o produkcie zawierającym abirateron.</p> <p>Nie ma danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania odnoszących się do powtórnego leczenia produktem leczniczym Lynparza u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.</p> <p>Informacje na temat sposobu postępowania w przypadku pominięcia dawki, dostosowywania dawkowania oraz w szczególnych grupach pacjentów są szczegółowo opisane w ChPL Lynparza.</p>	
<b>Postać farmaceutyczna</b>	<p>Lynparza 100 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg olaparybu. Lynparza 150 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg olaparybu. <i>Substancja pomocnicza o znanym działaniu</i> Ten produkt leczniczy zawiera 0,24 mg sodu w tabletkce 100 mg i 0,35 mg sodu w tabletkce 150 mg.</p> <p>Lynparza 100 mg tabletki powlekane Owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od żółtego do ciemnożółtego, oznaczona napisem „OP100” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.</p> <p>Lynparza 150 mg tabletki powlekane Owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od zielonego do zielonoszarego, oznaczona napisem „OP150” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.</p> <p><b>Sposób podawania</b> Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt Lynparza tabletki należy połykać w całości, nie żuć, nie rozkruszać, nie</p>	<p>Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg octanu abirateronu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletki powlekana zawiera 253,2 mg laktozy i 13,5 mg sodu.</p> <p><b>Postać farmaceutyczna</b> Tabletki powlekana Owalne powlekane tabletki w kolorze fioletowym, o długości 20 mm i szerokości 10 mm z wytłoczonym oznakowaniem „AA” po jednej stronie i „500” po drugiej stronie.</p> <p><b>Sposób podawania</b> Produkt leczniczy ZYTIGA podaje się doustnie. Tabletki należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku oraz nie należy jeść przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [1] Interwencja wnioskowana	Zytiga® (octan abirateronu, tabletki) [144] Komparator
	rozpuszczać ani nie dzielić. Tabletki Lynparza można przyjmować niezależnie od posiłków.	
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Kobiety które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [Klasa C wg Child-Pugh
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p>Toksyczność hematologiczna</p> <p>U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi <math>\leq 1</math>. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.</p> <p>Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa</p> <p>Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła <math>&lt;1,5\%</math>, przy czym częstość występowania była większa u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z <i>BRCAm</i>, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny i byli poddani obserwacji przez okres do 5 lat. Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <math>&lt;6</math> miesięcy do <math>&gt;4</math> lat.</p> <p>W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML</p>	<p>Nadciśnienie, hipokaliemia, zastój płynów i niewydolność serca wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów</p> <p>ZYTIGA może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów jako następstwa zwiększenia stężeń mineralokortykosteroidów wynikającego z hamowania CYP17. Jednoczesne podawanie kortykosteroidu hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stan schorzeń współistniejących może ulec pogorszeniu w wyniku zwiększenia ciśnienia tętniczego, hipokaliemii (np. u stosujących glikozydy nasercowe) lub zastaju płynów (np. u pacjentów z niewydolnością serca), ciężkiej lub niestabilnej dławicy piersiowej, niedawno przebytego zawału serca lub arytmii komorowej oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>Produkt ZYTIGA należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Badania fazy 3 produktu leczniczego ZYTIGA nie obejmowały pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (ang. New York Heart Association) (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badanie 302) lub pacjentów z frakcją wyrzutową serca <math>&lt; 50\%</math>. Z badania 302 wykluczono pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi arytmiami komorowymi wymagającymi leczenia. U pacjentów z hipokaliemią podczas leczenia produktem ZYTIGA stwierdzano wydłużenie odstępu QT. Nie określono bezpieczeństwa u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) <math>&lt; 50\%</math> lub z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (w badaniu 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (w badaniu 302). Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca (np. niewydolność serca w wywiadzie, nieopanowane nadciśnienie lub zdarzenia sercowe takie jak choroba niedokrwienne serca) należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność serca (np. echokardiografię). Przed rozpoczęciem leczenia produktem ZYTIGA należy leczyć niewydolność serca i zoptymalizować czynność serca. Należy wyrównać i kontrolować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Podczas</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [1] Interwencja wnioskowana	Zytiga® (octan abirateronu, tabletki) [144] Komparator
	<p>zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia.</p> <p><b>Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe</b></p> <p>U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lynparza występowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, głównie zdarzenia zatorowości płucnej, które nie miały spójnego schematu klinicznego. Większą częstość występowania tych zdarzeń obserwowano u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, którzy otrzymywali także terapię deprywacji androgenów w porównaniu z innymi zatwierdzonymi wskazaniami. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej oraz podjąć odpowiednie leczenie. Pacjenci z żylnymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie mogą podlegać większemu ryzyku dalszego występowania tych zdarzeń i powinni być odpowiednio monitorowani.</p> <p><b>Zapalenie płuc</b></p> <p>Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u &lt;1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p><b>Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód</b></p> <p>Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę.</p>	<p>leczenia należy co 2 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co miesiąc monitorować ciśnienie krwi, stężenie potasu w osoczu, zastój płynów (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca i korygować nieprawidłowości. Należy oceniać czynność serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, ustalić właściwe postępowanie i rozważyć odstawienie tego leczenia, gdy nastąpi znaczne pogorszenie czynności serca.</p> <p><b>Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby</b></p> <p>W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych prowadzące do przerwania leczenia lub zmiany dawki. Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc. Jeśli kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na hepatotoksyczność, należy natychmiast dokonać pomiaru aktywności aminotransferaz w surowicy. Jeśli kiedykolwiek aktywność ALAT lub AspAT zwiększy się ponad 5 krotnie powyżej GGN należy natychmiast przerwać leczenie i szczegółowo monitorować czynność wątroby. Wznówić leczenie w zmniejszonej dawce można tylko po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych. W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność ALAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać ponownie terapii.</p> <p>Pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby nie włączono do badań klinicznych; dlatego nie ma danych potwierdzających celowość zastosowania produktu leczniczego ZYTIGA w tej populacji. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu stosowanego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh). Zastosowanie produktu ZYTIGA należy rozważyć u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem. Nie należy stosować produktu ZYTIGA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ostrej niewydolności wątroby i nadostrego zapalenia wątroby, niektóre zakończone zgonem.</p> <p><b>Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych</b></p> <p>Zaleca się zachowanie ostrożności i obserwację w kierunku występowania objawów niewydolności nadnerczy, gdy pacjentom odstawia się prednizon lub prednizolon. Jeśli stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA jest kontynuowane</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [1] Interwencja wnioskowana	Zytiga® (octan abirateronu, tabletki) [144] Komparator
	<p><b>Ciąża/antykoncepcja u kobiet</b> Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Mężczyźni i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza.</p> <p><b>Interakcje</b> Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy u pacjenta już przyjmującego produkt Lynparza konieczne jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona.</p> <p><b>Sód</b> Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce 100 mg lub 150 mg, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.</p>	<p>po odstawieniu kortykosteroidów, pacjentów należy obserwować w kierunku występowania objawów nadmiaru mineralokortykosteroidów. Jeśli pacjenci stosujący prednizon lub prednizolon mogą być narażeni na wyjątkowy stres, może być wskazane zwiększenie dawki kortykosteroidów przed, w trakcie i po sytuacji stresogennej.</p> <p><b>Gęstość kości</b> U mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (rak gruczołu krokowego oporny na kastrację) może wystąpić zmniejszenie gęstości kości. Stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA w skojarzeniu z glikokortykosteroidami może nasilić to działanie.</p> <p><b>Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu</b> U pacjentów, którzy stosowali wcześniej ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego można spodziewać się słabszej odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>Hiperglikemia</b> Stosowanie glikokortykosteroidów może nasilać hiperglikemię, dlatego należy często badać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.</p> <p><b>S</b> tosowanie podczas chemioterapii Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu ZYTIGA jednocześnie stosowanego z cytotoksyczną chemioterapią.</p> <p><b>Nietolerancja substancji pomocniczych</b> Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera również ponad 1,18 mmola (lub 27 mg) sodu w dawce dwóch tabletek. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę niskosodową.</p> <p><b>Ryzyko związane ze stosowaniem</b> U mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w tym u pacjentów przyjmujących produkt ZYTIGA, mogą wystąpić niedokrwistość i zaburzenia czynności seksualnych.</p> <p><b>Wpływ na mięśnie szkieletowe</b> U pacjentów leczonych produktem ZYTIGA zgłaszano przypadki miopatii. U niektórych pacjentów wystąpiła rabdomioliza z niewydolnością nerek. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a po</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [1] Interwencja wnioskowana	Zytiga® (octan abirateronu, tabletki) [144] Komparator
		<p>odstawieniu produktu ZYTIGA rabdmioliza ustąpiła. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi związanymi z występowaniem miopatii/rabdmiolizy.</p> <p>Interakcje z innymi produktami leczniczymi Ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na abirateron należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że nie istnieje alternatywne leczenie</p>
<b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b>	<p><b>Interakcje farmakodynamiczne</b> Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami uszkodzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z mielosupresyjnymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi. Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Lynparza oraz ściśle monitorować pacjentów.</p> <p><b>Interakcje farmakokinetyczne</b> Oddziaływanie innych produktów leczniczych na olaparyb Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5. W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania itrakonazolu, który jest znanym inhibitorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie go z olaparybem zwiększa średnią wartość C<sub>max</sub> olaparybu o 42% (90% CI: 33-52%), a średnią wartość AUC o 170% (90% CI: 144-197%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Lynparza leków będących silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itrakonazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteaz wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem, boceprewiru, telaprewiru) lub leków będących umiarkowanymi inhibitorami tego izoenzymu (np. erytromycyny, diltiazemu, flukonazolu, werapamilu). Jeżeli jednoczesne stosowanie z produktem Lynparza silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona. Zalecane jest zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 150 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas leczenia produktem Lynparza nie należy również spożywać soku grejfrutowego, ponieważ jest on inhibitorem CYP3A.</p>	<p><b>Wpływ jedzenia na octan abirateronu</b> Podawanie z jedzeniem znacząco zwiększa wchłanianie octanu abirateronu. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu podawanego razem z jedzeniem, dlatego nie wolno tego produktu leczniczego podawać razem z jedzeniem.</p> <p><b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi</b> Możliwość wpływu innych produktów leczniczych na ekspozycję na abirateron W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych przeprowadzonym u zdrowych osób otrzymujących wcześniej ryfampicynę – silny induktor CYP3A4 w dawce 600 mg na dobę przez 6 dni, podanie pojedynczej dawki 1000 mg octanu abirateronu, skutkowało zmniejszeniem średniego AUC<sub>∞</sub> abirateronu w osoczu o 55%. Podczas terapii należy unikać stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np.: fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, ryfabutyryny, ryfapentyny, fenobarbitalu, ziela dziurawca zwyczajnego [Hypericum perforatum]), chyba że nie istnieje alternatywne leczenie. W innym badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych przeprowadzonym u zdrowych osób, jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, nie miało istotnego klinicznego wpływu na farmakokinetykę abirateronu.</p> <p><b>Możliwość wpływu na ekspozycję na inne produkty lecznicze</b> Abirateron jest inhibitorem metabolizmu wątrobowych enzymów CYP2D6 i CYP2C8. W badaniu określającym wpływ octanu abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem) na pojedynczą dawkę dekstrometorfanu będącego substratem CYP2D6, całkowite narażenie na dekstrometorfan (pole pod krzywą AUC) zwiększyło się około 2,9 razy. AUC<sub>24</sub> dekstrometorfanu, czynnego metabolitu dekstrometorfanu zwiększyło się o około 33%. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi aktywowanymi lub metabolizowanymi przez CYP2D6, szczególnie z produktami leczniczymi z wąskim indeksem terapeutycznym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym metabolizowanych przez CYP2D6. Przykłady produktów leczniczych</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [1] Interwencja wnioskowana	Zytiga® (octan abirateronu, tabletki) [144] Komparator
	<p>W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania ryfampicy, która jest znanym induktorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie jej z olaparybem zmniejsza średnią wartość C<sub>max</sub> olaparybu o 71% (90% CI: 76-67%), a średnią wartość AUC o 87% (90% CI: 89-84%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego izoenzymu (np. fenytoiny, ryfampicy, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny, fenobarbitalu oraz ziela dziurawca) z produktem Lynparza, ponieważ w takim przypadku możliwe jest znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Lynparza. Nie ustalono wielkości wpływu umiarkowanych do silnych induktorów (np. efawirenz, ryfabutyna) na ekspozycję na olaparyb, dlatego jednoczesne podawanie produktu Lynparza z tymi produktami leczniczymi nie jest zalecane.</p> <p>Oddziaływanie olaparybu na inne produkty lecznicze Olaparyb hamuje CYP3A4 w warunkach in vitro i spodziewane jest jego łagodne oddziaływanie hamujące aktywność CYP3A w warunkach in vivo. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania jednocześnie z olaparybem substratów wrażliwych na aktywność CYP3A lub substratów o wąskim przedziale terapeutycznym (np. symwastatyny, cyzaprydu, cyklosporyny, alkaloidów sporyszu, fentanylu, pimozydu, syrolimusu, takrolimusu oraz kwetiapiny). U pacjentów przyjmujących substraty CYP3A o wąskim przedziale terapeutycznym jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego. W warunkach in vitro wykazano indukujące oddziaływanie olaparybu na izoenzymy CYP1A2, 2B6 i 3A4, przy czym największe prawdopodobieństwo indukcji aktywności w stopniu istotnym klinicznie dotyczy izoenzymu CYP2B6. Nie można wykluczyć także zdolności olaparybu do indukowania również CYP2C9, CYP2C19 oraz P-gp. Z tego względu, zastosowanie jednocześnie z olaparybem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na substraty tych enzymów metabolicznych i białka transportowego. Skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem.</p> <p>W warunkach in vitro olaparyb hamuje aktywność nośnika odkomórkowego P-gp (IC<sub>50</sub> = 76 μM), z tego względu nie można wykluczyć, że olaparyb może powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. z symwastatyną, prawastatyną, dabigatranem, digoksyną i kolchicyną). U pacjentów przyjmujących tego rodzaju produkty lecznicze jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego. W warunkach in vitro wykazano, że olaparyb jest inhibitorem BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 oraz MATE2K. Nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty BCRP (np. metotreksat,</p>	<p>metabolizowanych przez CYP2D6: metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon i tramadol (ostatnie trzy produkty lecznicze wymagają CYP2D6 do wytworzenia metabolitów czynnych przeciwbólowo).</p> <p>W badaniu interakcji lekowych dotyczących cytochromu CYP2C8 przeprowadzonym u zdrowych osób, AUC pioglitazonu zwiększyło się o 46% a AUC czynnych metabolitów pioglitazonu M-III i M-IV, zmniejszyły się o 10%, gdy pioglitazon podawano z pojedynczą dawką 1000 mg octanu abirateronu. Chociaż wyniki te wskazują, że nie oczekuje się istotnego klinicznie zwiększenia ekspozycji podczas podawania produktu ZYTIGA w skojarzeniu z produktami leczniczymi eliminowanymi głównie przy udziale CYP2C8, należy obserwować pacjentów czy nie występują u nich objawy toksyczności związane z jednocześnie stosowanymi substratami CYP2C8 z wąskim indeksem terapeutycznym. W warunkach in vitro, główne metabolity: siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu hamowały wychwyt wątrobowy nośnikiem OATP1B1, co może skutkować zwiększeniem stężeń produktów leczniczych eliminowanych przez OATP1B1. Brak dostępnych danych klinicznych potwierdzających interakcje z tym nośnikiem.</p> <p>Stosowanie z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT Ponieważ terapia supresji androgenowej może powodować wydłużenie odstępu QT, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu ZYTIGA z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, lub produktami leczniczymi, które mogą wywoływać częstoskurcz komorowy typu torsades de pointes takimi jak: leki przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne, itp.</p> <p>Stosowanie ze spironolaktonem Spironolakton wiąże się z receptorem androgenowym i może zwiększać stężenie swoistego antygeny gruczołu krokowego (ang. <i>prostate specific antygen</i>, PSA). Nie zaleca się stosowania z produktem ZYTIGA.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [1] Interwencja wnioskowana	Zytiga® (octan abirateronu, tabletki) [144] Komparator
	<p>rozuwastatynę), OATP1B1 (np. bozentan, glibenklamid, repaglinid, statyny oraz walsartan), OCT1 (np. metforminę), OCT2 (np. kreatyninę w surowicy), OAT3 (np. furosemid i metotreksat), MATE1 (np. metforminę) oraz MATE2K (np. metforminę). W szczególności należy zachować ostrożność, jeżeli olaparyb jest stosowany jednocześnie z jakąkolwiek statyną.</p> <p>Leczenie skojarzone z anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny leczenia skojarzonego olaparybem z anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem. Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji.</p>	
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Ze stosowaniem produktu Lynparza związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi (≥ 10%) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia/astenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, zaburzenia smaku, kaszel, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność.</p> <p>Działania niepożądane stopnia ≥ 3. występujące u &gt; 2% pacjentów obejmowały niedokrwistość (15%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (4%), leukopenię (3%) i małopłytkowość (2%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16%), nudności (7%), wymioty (6%), uczucie zmęczenia/astenia (6%) i neutropenia (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,7%), nudności (0,9%), uczucie zmęczenia/astenia (0,8%), małopłytkowość (0,7%), neutropenia (0,6%) i wymioty (0,5%).</p> <p>Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika lub w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu raka gruczołu krokowego, profil bezpieczeństwa jest na ogół spójny z profilem bezpieczeństwa poszczególnych terapii. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu u 46,9% pacjentów, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z abirateronem oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/abirateronem i placebo/abirateronem odpowiednio u 16,2% i 8,1% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły</p>	<p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie i infekcje dróg moczowych. Inne ważne działania niepożądane to: choroby serca, hepatotoksyczność, złamania i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. ZYTIGA może wywoływać nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w następstwie swojego mechanizmu działania. W badaniach klinicznych oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych octanem abirateronu niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 21% vs. 11%, nadciśnienie 16% vs. 11% i zastój płynów (obrzęk obwodowy) 26% vs. 20%. U pacjentów leczonych octanem abirateronu, stwierdzano hipokaliemię stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 3.0) (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) oraz nadciśnienie stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 3.0) u odpowiednio 4% i 2% pacjentów. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć.</p> <p>Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejszało częstość i nasilenie tych działań niepożądanych.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania działań niepożądanych wraz z omówieniem najważniejszych działań niepożądanych znajdują się w ChPL Zytiga.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [1] Interwencja wnioskowana	Zytiga® (octan abirateronu, tabletki) [144] Komparator
	do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki to niedokrwistość (15,6%), nudności (3%), uczucie zmęczenia/astenia (2,6%) i neutropenia (2,1%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (4,1%).  Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania działań niepożądanych wraz z omówieniem najważniejszych działań niepożądanych znajdują się w ChPL Lynparza i ponadto zostaną przedstawione w analizie klinicznej.	
<b>Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania</b>	Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego	Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/14/959/002 56 tabletek powlekanych (100 mg) EU/1/14/959/003 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56) (100 mg) EU/1/14/959/004 56 tabletek powlekanych (150 mg) EU/1/14/959/005 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56) (150 mg)	EU/1/11/714/002 – 56 tabletek powlekanych (4 kartonowe koperty po 14 tabletek) EU/1/11/714/003 – 60 tabletek powlekanych (5 kartonowych kopert po 12 tabletek)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 września 2011 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016.

Tabela 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi® (komparator).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Xtandi® (enzalutamid, kapsułki miękkie) [145] Komparator
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny, kod ATC: L02BB04
<b>Mechanizm działania</b>	Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzenie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. Enzalutamid jest silnym



Cecha	<p style="text-align: center;"><b>Nazwa handlowa (substancja czynna)</b>  <b>Xtandi® (enzalutamid, kapsułki miękkie) [145]</b>  <b>Komparator</b></p>
	<p>inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, a tym samym blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał ktywności agonisty receptorów androgenowych.</p> <p style="text-align: center;"><b>Działanie farmakodynamiczne</b></p> <p>W badaniu klinicznym 3. fazy (AFFRIM) w grupie pacjentów, u których leczenie docetakselem było nieskuteczne, u 54% pacjentów leczonych enzalutamidem, w odniesieniu do wartości początkowych, odnotowano zmniejszenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. Prostate-Specific Antigen, PSA) przynajmniej o 50% w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów placebo. W innym badaniu klinicznym 3. fazy (PREVAIL) w grupie pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazywali znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitego PSA (zdefiniowany jako <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, 78,0% w porównaniu do 3,5% (różnica = 74,5%, <math>p &lt; 0,0001</math>). W badaniu klinicznym 2. fazy (TERRAIN) w grupie pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazywali znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitego PSA (zdefiniowany jako <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych), w porównaniu z pacjentami leczonymi bikalutamidem, 82,1% w porównaniu do 20,9% (różnica = 61,2%, <math>p &lt; 0,0001</math>). W badaniu z pojedynczym ramieniem (9785-CL-0410), z udziałem pacjentów leczonych wcześniej co najmniej przez 24tygodnie abirateronem (dodatkowo przyjmowali prednizon), u 22,4% pacjentów wystąpiło <math>\geq 50\%</math> zmniejszenie stężenia PSA w odniesieniu do wartości początkowych. Zgodnie z wcześniejszą historią leczenia chemioterapią, wyniki u pacjentów ze zmniejszonym stężeniem PSA o <math>\geq 50\%</math> proporcjonalnie wyniosły 22,1% i 23%, odpowiednio dla grup pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii lub ją otrzymali.</p> <p>W badaniu klinicznym MDV3100-09 (STRIVE) dotyczącym CRPC bez przerzutów i z przerzutami, u pacjentów otrzymujących enzalutamid zaobserwowano istotnie większy całkowity odsetek potwierdzonej odpowiedzi PSA (zdefiniowanej jako zmniejszenie stężenia wyjściowego o <math>\geq 50\%</math>) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi bikalutamid: 81,3% w porównaniu z 31,3% (różnica = 50,0%, <math>p &lt; 0,0001</math>). W badaniu klinicznym MDV3100-14 (PROSPER) dotyczącym CRPC bez przerzutów, u pacjentów otrzymujących enzalutamid zaobserwowano istotnie większy odsetek potwierdzonej odpowiedzi PSA (zdefiniowanej jako zmniejszenie stężenia wyjściowego o <math>\geq 50\%</math>) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo: 76,3% w porównaniu z 2,4% (różnica = 73,9%, <math>p &lt; 0,0001</math>).</p>
<p style="text-align: center;"><b>Wskazania do stosowania</b></p>	<p style="text-align: center;">Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i>, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprywacją androgenów;</li> <li>• leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i>, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn;</li> <li>• leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;</li> <li>• leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Dawkowanie i sposób podania</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH.</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia produktu Xtandi o zwykłej porze, przepisaną 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. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia <math>\geq 3</math>. lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia <math>\leq 2</math>. Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Xtandi® (enzalutamid, kapsułki miękkie) [145] Komparator
	Sposób podawania Produkt leczniczy Xtandi stosuje się doustnie. Kapsułki należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.
Postać farmaceutyczna	Każda kapsułka miękka zawiera 40 mg enzalutamidu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda kapsułka miękka zawiera 52,4 mg sorbitolu.  Postać farmaceutyczna Kapsułka, miękka Białe lub prawie białe podłużne kapsułki miękkie (około 20 mm x 9 mm) z nadrukiem „ENZ” po jednej stronie, wykonanym czarnym tuszem
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Ryzyko napadu drgawkowego Stosowanie enzalutamidu powiązane z występowaniem napadów drgawkowych. Decyzję o kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których wystąpiły napady drgawkowe należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.</p> <p>Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii U pacjentów otrzymujących Xtandi rzadko zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, 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. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym. U pacjentów, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania Xtandi.</p> <p>Drugie pierwotne nowotwory W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych enzalutamidem. W badaniach klinicznych 3. fazy najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami u pacjentów leczonych enzalutamidem oraz częściej niż w przypadku placebo, były rak pęcherza moczowego (0,3%), gruczolakorak okrężnicy (0,2%), rak przejściowokomórkowy (0,2%) i rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego (0,1%). Należy zalecić pacjentom, aby niezwłocznie zgłosili się do lekarza, jeśli podczas leczenia enzalutamidem zauważą objawy krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz makroskopowy lub inne objawy, takie jak trudności w oddawaniu moczu lub nagłe parcie na mocz.</p> <p>Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych. Wprowadzając leczenie enzalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów. Na ogół należy unikać stosowania enzalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub nośników, jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Xtandi jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. <i>International Normalized Ratio</i>, INR).</p> <p>Zaburzenia czynności nerek Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ enzalutamid nie był badany w tej grupie pacjentów.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Xtandi® (enzalutamid, kapsułki miękkie) [145] Komparator
	<p>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby</p> <p>U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu, co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznanne. 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>Istniejące choroby układu krążenia</p> <p>Z badań klinicznych 3. fazy wyłączono pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 miesiącach) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 miesiącach), pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV według NYHA (ang. <i>New York Heart Association</i>), z wyjątkiem przypadków, gdy frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>, LVEF) wynosiła <math>\geq 45\%</math>, pacjentów z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy Xtandi tym pacjentom.</p> <p>Leczenie deprivacją androgenów może wydłużać odstęp QT</p> <p>U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT, przed rozpoczęciem stosowania produktu Xtandi należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes.</p> <p>Stosowanie w czasie chemioterapii</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu 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>Reakcje nadwrażliwości</p> <p>Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, objawiającą się m.in. wysypką lub obrzękiem twarzy, języka, warg lub gardła. Zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. <i>severe cutaneous adverse reactions</i>, SCARs) podczas stosowania enzalutamidu. Przepisując produkt leczniczy, należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji skórnych oraz ściśle obserwować stan pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych.</p> <p>Substancje pomocnicze</p> <p>Produkt leczniczy Xtandi zawiera 57,8 mg sorbitolu (E420) w kapsułce miękkiej.</p>
<p><b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</b></p>	<p>Wpływ innych produktów leczniczych na ekspozycję na enzalutamid</p> <p>Inhibitory CYP2C8</p> <p>CYP2C8 odgrywa ważną rolę w eliminacji enzalutamidu i tworzeniu jego aktywnego metabolitu. Po doustnym podaniu gemfibrozylu, silnego inhibitora CYP2C8 (w dawce 600 mg dwa razy na dobę), zdrowym mężczyznom, zaobserwowano zwiększenie AUC enzalutamidu o 326% oraz spadek C max enzalutamidu o 18%. W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC zwiększyło się o 77% a Cmax zmniejszyło o 19%. Należy unikać lub zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania enzalutamidu oraz silnych inhibitorów (np. gemfibrozyl) CYP2C8. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, dawkę enzalutamidu należy zmniejszyć do 80 mg raz na dobę.</p> <p>Inhibitory CYP3A4</p> <p>CYP3A4 odgrywa niewielką rolę w metabolizmie enzalutamidu. Po doustnym podaniu itrakonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 (w dawce 200 mg raz na dobę), zdrowym mężczyznom, zaobserwowano zwiększenie AUC enzalutamidu o 41% oraz brak wpływu na Cmax. W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC zwiększyło się o 27% a Cmax ponownie nie uległo zmianie. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku</p>

Cecha	<p style="text-align: center;"><b>Nazwa handlowa (substancja czynna)</b>  <b>Xtandi® (enzalutamid, kapsułki miękkie) [145]</b>  <b>Komparator</b></p>
	<p style="text-align: center;">jednoczesnego stosowania produktu Xtandi oraz inhibitorów CYP3A4.</p> <p style="text-align: center;">Induktory CYP2C8 i CYP3A4</p> <p>Po doustnym podaniu ryfampicyny, umiarkowanego induktora CYP2C8 i silnego induktora CYP3A4 (w dawce 600 mg raz na dobę), zdrowym mężczyznom, zaobserwowano zmniejszenie AUC dla sumy enzalutamidu i aktywnego metabolitu o 37% oraz brak wpływu na C<sub>max</sub>. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Xtandi oraz induktorów CYP2C8 lub CYP3A4.</p> <p style="text-align: center;">Wpływ enzalutamidu na ekspozycję na inne produkty lecznicze</p> <p style="text-align: center;">Indukcja enzymów</p> <p>Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i zwiększa syntezę wielu enzymów i nośników, dlatego spodziewane są interakcje z wieloma powszechnie stosowanymi produktami leczniczymi, które są substratami tych enzymów lub nośnikami. Zmniejszenie ich stężenia w osoczu może być znaczące i prowadzić do braku lub zmniejszenia ich klinicznego działania. Istnieje również ryzyko zwiększenia tworzenia się aktywnych metabolitów. Enzymami, które mogą być indukowane są CYP3A w wątrobie i jelitach, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i urydino 5-difosforo-glukuronozylotransferaza (UGTs –glukuronowy enzym sprzęgania). Mogą być indukowane białka transportu glikoproteiny P-gp i prawdopodobnie inne białka transportujące, np. białko oporności wielolekowej 2 (ang. <i>multidrug resistance-associated protein 2</i>, MRP2), białko oporności raka piersi (ang. <i>breast cancer resistant protein</i>, BCRP) i polipeptyd transportujący aniony organiczne 1B1 (ang. <i>organic anion transporting polypeptide 1</i>, OATP1B1).</p> <p>Badania in vivo wykazały, że enzalutamid jest silnym induktorem CYP3A4 oraz umiarkowanym induktorem CYP2C9 oraz CYP2C19. Jednoczesne stosowanie enzalutamidu (w dawce 160 mg raz na dobę) z pojedynczymi dawkami doustnymi leków będących substratami CYP, u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, powodowało zmniejszenie AUC midazolamu (substrat CYP3A4) o 86%, zmniejszenie AUC S-warfaryny (substrat CYP2C9) o 56%, zmniejszenie AUC omeprazolu (substrat CYP2C19) o 70%. Możliwa jest również indukcja UGT1A1. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z przerzutowym CRPC produkt Xtandi (160 mg raz na dobę) nie miał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup> podawane we wlewie co 3 tygodnie). AUC docetakselu zmniejszyło się o 12% [stosunek średniej geometrycznej (GMR) =0,882 (90% CI: 0,767; 1,02)], a C<sub>max</sub> zmniejszyło się o 4% [GMR = 0,963 (90% CI: 0,834; 1,11)]. Można spodziewać się interakcji z niektórymi produktami leczniczymi, które są eliminowane poprzez metabolizm lub transport aktywny. Jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta a dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne w oparciu o monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu, należy unikać ich stosowania lub stosować je ostrożnie. Istnieje podejrzenie, że ryzyko uszkodzenia wątroby po podaniu paracetamolu jest większe u pacjentów leczonych jednocześnie induktorami enzymów.</p> <p style="text-align: center;">Niektóre z produktów leczniczych, które mogą mieć na to wpływ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwbólowe (np. fentanyl, tramadol);</li> <li>• antybiotyki (np. klarytromycyna, doksycyklina);</li> <li>• leki przeciwnowotworowe (np. kabazytaksel);</li> <li>• przeciwzkrzepowe produkty lecznicze (np. acenokumarol, warfaryna);</li> <li>• leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, klonazepam, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy);       <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwpsychotyczne (np. haloperydol);</li> <li>• betablokery (np. bisoprolol, propranolol);</li> </ul> </li> <li>• blokery kanałów wapniowych (np. diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, werapamil);       <ul style="list-style-type: none"> <li>• glikozydy nasercowe (np. digoksyna);</li> <li>• kortykosteroidy (np. deksametazon, prednizolon);</li> </ul> </li> <li>• leki przeciwwirusowe stosowane w terapii HIV (np. indynawir, rytonawir);       <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki nasenne (np. diazepam, midazolam, zolpidem);</li> </ul> </li> <li>• statyny metabolizowane przez CYP3A4 (np. atorwastatyna, symwastatyna);</li> </ul>

Cecha	<p style="text-align: center;"><b>Nazwa handlowa (substancja czynna)</b>  <b>Xtandi® (enzalutamid, kapsułki miękkie) [145]</b>  <b>Komparator</b></p>
	<p style="text-align: center;">• hormony tarczycy (np. lewotyroksyna).</p> <p>Pełne działanie indukujące enzalutamidu może nie wystąpić przed upływem około 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia, kiedy to enzalutamid osiąga stacjonarne stężenie w osoczu, aczkolwiek pewne efekty indukcji mogą ujawnić się wcześniej. Pacjentów przyjmujących produkty lecznicze będące substratami CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 lub UGT1A1 należy monitorować w celu wykrycia możliwego zmniejszenia działania farmakologicznego (lub zwiększenia w przypadku powstawania aktywnych metabolitów) w trakcie pierwszego miesiąca leczenia enzalutamidem oraz rozważyć u nich dostosowanie dawki, jeśli konieczne. Ze względu na długi okres półtrwania enzalutamidu (5,8 dnia), jego wpływ na enzymy może utrzymywać się przez miesiąc lub dłużej po zakończeniu przyjmowania enzalutamidu. W przypadku przerwania leczenia enzalutamidem może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki tych produktów leczniczych.</p> <p style="text-align: center;">Substraty CYP1A2 i CYP2C8</p> <p>Enzalutamid (w dawce 160 mg raz na dobę) nie wywoływał klinicznie istotnej zmiany wartości AUC lub Cmax kofeiny (substrat CYP1A2) lub pioglitazonu (substrat CYP2C8). AUC pioglitazonu zwiększyła się o 20%, podczas gdy Cmax zmniejszyła się o 18%. AUC i C max kofeiny zmniejszyły się odpowiednio o 11% i 4%. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych będących substratami CYP1A2 lub CYP2C8 i produktu Xtandi.</p> <p style="text-align: center;">Substraty glikoproteiny P (P-gp)</p> <p>Badania in vitro wskazują, że enzalutamid może być inhibitorem nośnika błonowego P-gp. Wpływ enzalutamidu na substraty P-gp nie został określony w badaniach in vivo, jednakże w warunkach klinicznych enzalutamid może być induktorem P-gp poprzez aktywację jądrowego receptora pregnanu (ang. <i>nuclear pregnane receptor</i>, PXR). Należy zachować ostrożność jeśli jednocześnie z produktem Xtandi stosuje się substancje lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, będące substratami P-gp (np. kolchicyna, eteksyfan dabigatran, digoksyna). Mogą one wymagać dostosowania dawkowania w celu osiągnięcia optymalnego stężenia we krwi.</p> <p style="text-align: center;">Substraty BCRP</p> <p>W stanie stacjonarnym enzalutamid nie powodował znaczącej klinicznie zmiany ekspozycji na rozuwastatynę, badany substrat białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistant protein, BCRP), u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, którzy otrzymali doustnie pojedynczą dawkę rozuwastatyny przed przyjęciem i jednocześnie z enzalutamidem (jednoczesne podanie po przyjmowaniu enzalutamidu doustnie w dawce dobowej 160 mg przez co najmniej 55 dni). Wartość AUC rozuwastatyny zmniejszyła się o 14%, natomiast wartość Cmax zwiększyła się o 6%. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Xtandi z substratem BCRP.</p> <p style="text-align: center;">Substraty MRP2, OAT3 i OCT1</p> <p>Na podstawie badań in vitro nie można wykluczyć, że enzalutamid hamuje aktywność białka MRP2 (w jelicie), jak również nośnika anionów organicznych 3 (ang. organic anion transporter 3, OAT3) i nośnika kationów organicznych 1 (ang. organic cation transporter 1, OCT1) (ogólnoustrojowo). Teoretycznie, istnieje możliwość indukcji tych nośników, ale wynik końcowy jest obecnie nieznany. Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT Ponieważ leczenie deprivacją androgenów może wydłużać odstęp QT, należy starannie ocenić jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Xtandi z produktami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT lub z produktami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu Torsade de Pointes, należącymi do klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid) przeciwartmicycznych produktów leczniczych, metadonem, moksycykliną, lekami przeciwpyszczotycznymi, itd.</p> <p style="text-align: center;">Wpływ pokarmu na ekspozycję na enzalutamid</p> <p>Pokarm nie ma istotnego klinicznie wpływu na stopień ekspozycji na enzalutamid. W badaniach klinicznych produkt Xtandi podawano niezależnie od posiłków.</p>
<b>Działania niepożądane</b>	<p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, złamania i przewracanie się. Inne ważne działania niepożądane obejmują chorobę niedokrwienną serca i napady drgawkowe. Napad drgawkowy wystąpił u 0,5% pacjentów leczonych enzalutamidem, u 0,2%</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)
	Xtandi® (enzalutamid, kapsułki miękkie) [145] Komparator
	pacjentów otrzymujących placebo i u 0,3% pacjentów leczonych bikalutamidem. U pacjentów leczonych enzalutamidem rzadko obserwowano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.  Szczegółowe omówienie częstości występowania działań niepożądanych znajduje się w pełnej wersji ChPL Xtandi.
<b>Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania</b>	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holandia
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/13/846/001
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwiec 2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 luty 2018

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

## 10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego:</b>	████████████████████
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	Styczeń 2024

### Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
<b>2.1.2. Etiologia i patogenezę</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2 i 9.1.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2 i 9.1.
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odciążenia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.3.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.2.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 9.2.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7.1
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 2.4, rozdz. 5.
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.6.3.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.7.2.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.1, 2.2, 2.3, 2.6.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.5.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.5.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.5.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. . 3 i 9.5.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. . 3 i 9.5.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. . 3 i 9.5.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.1



Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.5.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 3 i 9.5.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <b>analizę rynku sprzedaży leków,</b></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b></li> <li>• <b>rejstry?</b></li> </ul>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieje ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.