



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Zytiga (octan abirateronu)
we wskazaniu:
rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew
do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.134.2020

Data ukończenia: 28.10.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Janssen-Cilag International NV.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag International NV. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag International NV.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: lub nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ABI	octan abirateronu
ADT	terapia supresji androgenowej (ang. androgen deprivation therapy)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aLHRH	agonista hormonu uwalniającego hormon luteizujący (ang. luteinising hormone releasing hormone agonist)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
bRR	biochemiczna odpowiedź na leczenie (ang. biochemical response rate)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer)
DOC	docetaksel
EANM	ang. European Association of Nuclear Medicine
EAU	ang. European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ENZ	enzalutamid
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology
ESTRO	ang. European Society for Radiotherapy & Oncology
ESUR	ang. European Society of Urogenital Radiology
KAB	kabazytaksel
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
mCRPC	przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORP	opinia Rady Przejrzystości
oRR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PSA	antygen gruczołu krokowego (ang. prostate specific antigen)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

RTOG	ang. Radiation Therapy Oncology Group)
SIOG	ang. International Society of Geriatric Oncology
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	11
2.1. Problem zdrowotny	13
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	14
2.3. Oceniana technologia	14
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	15
3.1. Przegląd Agencji.....	15
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	15
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	18
3.2. Dodatkowe informacje.....	24
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	25
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	26
6. Konkurencyjność cenowa	31
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	32
8. Piśmiennictwo.....	33
9. Załączniki	35
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	35

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.10.2020 r., znak PLD.4530.1921.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 07.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Zytiga (octan abirateronu)**, tabletki powlekane á 500 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „gruczolakorak, Gleason 5+3
- leczenie: MAB (aLHRH + Flutamid), 6x Docetaxel + prednizon, radioterapia paliatywna 10 fr, dc = 30 Gy, kwas zoledronowy, enzalutmid (11 cykli)”.

W 2013 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane (leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)) w ramach programu lekowego. We wniosku rozpatrywano zastosowanie leku Zytiga u pacjentów z progresją w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 71/2013, RPA 51/2013].

Aktualnie, produkt leczniczy Zytiga jest refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.56. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Możliwe jest jego finansowanie w dwóch przypadkach: przed zastosowaniem chemioterapii (pacjent z wniosku miał już wcześniej chemioterapię) oraz z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu (pacjent z wniosku co prawda przeszedł już chemioterapię z docetakselem, jednak kryterium uniemożliwiającym włączenie do programu leczenia octanem abirateronu w tym przypadku jest m.in. wcześniejsze leczenie enzalutamidem, a zgodnie z przekazanymi informacjami pacjent był już nim leczony).

Warto zauważyć, że przedmiotem oceny Agencji, w ramach RDTL, były również produkty lecznicze:

- Xtandi, enzalutamid (OT.422.43.2019, nr BIP: 117/2019) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa,
- Jevtana, kabazytyksel (OT.422.24.2019, nr BIP: 49/2019), we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD-10: C61). Wskazano, że wydaje się, że przypadki pacjentów, którzy podobnie jak pacjent z wniosku załączonego do zlecenia MZ, byłiby uprzednio leczeni zarówno octanem abirateronu jak i enzalutamidem, będą sporadyczne. Biorąc pod uwagę powyższe, w ocenie zdecydowano się uwzględnić zarówno stosowanie kabazytakselu w IV linii (przyjmując, że docetaxel to leczenie I linii, a octan abirateronu i enzalutamid w dowolnej kolejności – II i III linii), jak i dodatkowo stosowanie kabazytakselu w III linii leczenia (I linia – docetaxel, II linia – octan abirateronu lub enzalutamid). Takie podejście analityczne wynika z niskiego prawdopodobieństwa stosowania kabazytakselu w IV linii leczenia tj. znacznie więcej pacjentów stosuje octan abirateronu lub enzalutamid niż oba te leki po sobie.

Opinie Rady Przejrzystości oraz Opinie Agencji:

- Xtandi, enzalutamid (OT.422.43.2019, nr BIP: 117/2019): pozytywna ORP 183/2019 oraz pozytywna Opinia 50/2019,
- Jevtana, kabazytyksel (OT.422.24.2019, nr BIP: 49/2019): pozytywna ORP 80/2019 oraz pozytywna Opinia 28/2019.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. castration-resistant prostate cancer) 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 PSA (ang. prostate-specific antigen) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Złośliwość raka gruczołu krokowego określa się według skali Gleasona, która jest sumą 2 stopni złośliwości dominujących w badanym materiale tkankowym z biopsji, oznaczonych w zakresie 1–5, przy czym Gleason poniżej 6 odpowiada złośliwości małej, 6–7 — umiarkowanej, a powyżej 7 — złośliwości dużej.

W przypadku leków tej samej klasy możliwe jest wystąpienie oporności krzyżowej na leczenie. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań retrospektywnych wskazują na istnienie oporności krzyżowej między lekami skierowanymi na receptor antyandrogenowy, tj. między enzalutamidem, a octanem abirateronu (Shore 2017, Lombard 2018). Eksperci kliniczni, których stanowiska wykorzystano w opracowaniu AWA Xtandi OT.3451.1.2017 wskazują na niskie prawdopodobieństwo (wg jednego z ekspertów poniżej 30%) uzyskania odpowiedzi klinicznej/biochemicznej po zastosowaniu enzalutamidu po wcześniejszym użyciu abirateronu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (AWA Xtandi OT.4351.1.2017, Odpowiedź MZ interpelacja 22665). Jednakże mimo zjawiska oporności krzyżowej, niektórzy pacjenci mogą odnieść kliniczną korzyść z zastosowania drugiej terapii antyandrogenowej (Shore 2017).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W opracowaniu OT.422.65.2020 dotyczącym zastosowania leku Xtandia (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia, przedstawiono opinię dr. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Wskazał on, że objawami i skutkami zaawansowanej choroby nowotworowej, w tym raka prostaty w stadium rozsiewu są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- Caffo 2015 – retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące skuteczności stosowania kabazytakselu, abirateronu lub enzalutamidu w III linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, po niepowodzeniu leczenia docetakselem w I linii i kabazytaksel, abirateronem lub enzalutamidem w II linii leczenia,
- Noonan 2013 – retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu wśród pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, leczonych wcześniej docetakselem i enzalutamidem (w ramach RCT AFFIRM),
- Lorient 2013 – retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu wśród pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, leczonych wcześniej docetakselem i enzalutamidem (w ramach RCT AFFIRM),

Do niniejszego opracowania włączono również przegląd systematyczny z metaanalizą – Maines 2015, analizujący przeżycie całkowite wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących m.in. abirateron lub kabazytaksel w III linii leczenia (m.in. po docetakselu i enzalutamidzie).

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej. Badanie na podstawie którego zarejestrowano produkt leczniczy Zytiga w ocenianym wskazaniu nie spełniał kryteriów włączenia dla badań zastosowanych w niniejszym opracowaniu – octan abirateronu stosowany bezpośrednio po niepowodzeniu docetakselu, bez wcześniejszego zastosowania enzalutamidu.

Skuteczność praktyczna

Przegląd systematyczny z metaanalizą Maines 2015

Mediana 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniosła wśród osób stosujących po DOC sekwencję ENZ → ABI około 55%, natomiast wśród osób stosujących po DOC sekwencję ENZ → KAB około 88%.

Badanie Caffo 2015

Biochemiczna odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako spadek poziomu PSA o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej.

U pacjentów leczonych sekwencją ENZ→ ABI odsetek pacjentów z biochemiczną odpowiedzią na leczenie wyniósł 8%, w porównaniu do 25% osób z grupy pacjentów leczonych sekwencją ENZ → KAB.

U pacjentów leczonych sekwencją ENZ→ ABI nie odnotowano obiektywnej odpowiedzi na leczenie, natomiast wśród pacjentów leczonych sekwencją ENZ → KAB odsetek ten wyniósł 12%.

Przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 4 (3; 5) miesiące w grupie leczonej sekwencją ENZ→ ABI oraz 4 (2; 6) miesiące w grupie leczonej sekwencją ENZ → KAB.

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta wśród pacjentów leczonych sekwencją ENZ→ ABI, a wśród pacjentów leczonych sekwencją ENZ → KAB wyniosła 8 miesięcy.

Badanie Noonan 2013

Spośród osób przyjmujących ABI odpowiednio 0%, 3% i 11% osiągnęło najlepszą odpowiedź w zakresie poziomu PSA wynoszącą co najmniej 90%, 50% i 30% spadku względem wartości wyjściowej.

Mediana procentowej zmiany PSA u pacjentów leczonych ABI wzrosła o 18% względem wartości wyjściowej. Spośród trzech pacjentów ze spadkiem PSA względem wartości wyjściowej o co najmniej 30%, po 29 tygodniach obserwacji jeden pacjent dalej reagował na leczenie, podczas gdy u dwóch pozostałych pacjentów czas do progresji biochemicznej w zakresie PSA wyniósł 18 i 21 tygodni.

Spośród 21 pacjentów ze spadkiem PSA podczas leczenia ENZ wynoszącym co najmniej 30%, jeden pacjent (5%) miał spadek PSA podczas leczenia ABI większy niż 30%.

Spośród 9 pacjentów ze spadkiem PSA mniejszym niż 30% lub wzrostem PSA, podczas leczenia ENZ, dwóch pacjentów (22%) miało spadek PSA podczas leczenia ABI większy niż 30%.

Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych ABI (licząc od momentu rozpoczęcia jego podawania do zgonu pacjenta) wyniosła 50,1 tygodnia [95%CI: 28,3; 72,0], natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji PSA, zdefiniowana w badaniu jako czas, który upłynął od momentu rozpoczęcia podawania ABI do progresji biochemicznej w zakresie PSA, widocznej w badaniach radiologicznych lub objawowej, wyniosła 15,4 tygodnia [95%CI: 10,7; 20,2].

Pacjenci, u których odnotowano spadek poziomu PSA podczas leczenia ABI mieli dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby w porównaniu do tych co nie uzyskali spadku poziomu PSA podczas leczenia ABI, odpowiednio: mediana PFS=28,1 tygodni [95%CI: 19,8; 36,5] vs 12,5 tygodni [95%CI: 7,5; 16,8], p=0,002.

Przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio, 48,7 tygodni [95%CI: 16,0; 81,4] vs 50,1 tygodni [95%CI: 10,8; 89,5], p=0,48.

Badanie Loriot 2013

Spadek poziomu PSA podczas leczenia ABI o co najmniej 50% był obserwowany u 3 pacjentów (8%, 95%CI: 2; 21]. Spadek poziomu PSA podczas leczenia ABI o co najmniej 30% był obserwowany u 7 pacjentów (18% [95%CI: 8; 34].

Spośród 38 pacjentów, 31 miało progresję choroby w trakcie analizy. U 27 pacjentów wystąpiła progresja biochemiczna związana z poziomem PSA, u 19 pacjentów wystąpiła progresja kliniczna, u 13 pacjentów wystąpiła progresja związana ze zmianami w kościach, a u 8 pacjentów zaobserwowano chorobę postępującą wg kryteriów RECIST. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 2,7 miesiąca [95%CI: 2,3; 4,1], natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,2 miesiące [95%CI: 5,0; n.o.].

Spośród 17 pacjentów (45%), u których nie udało się osiągnąć spadku poziomu PSA o co najmniej 50% podczas leczenia ENZ, u jednego udało się osiągnąć później spadek poziomu PSA o co najmniej 50% podczas leczenia ABI (6%, [95%CI: 0; 29]).

Spośród pozostałych 21 pacjentów (55%), u których udało się osiągnąć spadek poziomu PSA o co najmniej 50% podczas leczenia ENZ, u dwóch udało się osiągnąć później spadek poziomu PSA o co najmniej 50% podczas leczenia ABI (10%, [95%CI: 1; 30]), a u 19 pacjentów (90%) nie udało się tego osiągnąć.

Różnica w odpowiedzi na leczenie związana ze spadkiem poziomu PSA o co najmniej 50% nie była istotna statystycznie pomiędzy tymi grupami (1/17, 6% vs 2/21, 10%; p=1, test dokładny Fishera).

Spośród pacjentów leczonych placebo, 16 osób (36%) otrzymało ABI. Przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 6,5 miesiąca [95%CI: 3,7; 19,4], a przeżycie całkowite wyniosło 11,4 miesiąca [95%CI: 7,3; n.o.].

Spadek poziomu PSA o co najmniej 30% i o co najmniej 50% był obserwowany odpowiednio u 5 pacjentów (36%) i u 4 pacjentów (29%) spośród 14 ocenianych.

Bezpieczeństwo

Przegląd systematyczny z metaanalizą Maines 2015

W przeglądzie Maines 2015 nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowanych terapii.

Badanie Caffo 2015

W badaniu Caffo 2015 nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowanych terapii.

Badanie Noonan 2013

Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia ABI z powodu toksyczności i u żadnego pacjenta nie było konieczności redukcji dawki ABI.

Badanie Loriot 2013

Leczenie ABI było ogólnie dobrze tolerowane, bez wystąpienia niespodziewanej toksyczności. Większość zgłaszanych skutków ubocznych (ang. side-effects) była 1 lub 2 stopnia ciężkości. Jeden pacjent rozwinął uderzenia gorąca 2 stopnia ciężkości, a u jednego pacjenta raportowano utratę pamięci 1 stopnia ciężkości. U jednego pacjenta nastąpiła konieczność dyskontynuacji terapii ABI z prednizonem w związku z obrzękami i hipokaliemią.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Komentarz analityków Agencji: Należy mieć na uwadze, że wydaje się, że oceniane wskazanie jest wskazaniem on-label. Nie mniej jednak należy zwrócić uwagę, że w badaniu na podstawie, którego zarejestrowano lek Zytiga we wnioskowanym wskazaniu (źródło: ChPL Zytiga), udział brali pacjenci z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem – II linia leczenia.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Analizując odnalezione wytyczne można wnioskować, że terapiami alternatywnymi, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej są: kabazytaksel, rad-223 i enzalutamid.

Należy zauważyć, że zgodnie z opisem przebiegu leczenia pacjenta, którego dotyczy wniosek MZ, przyjmował on już leczenie m.in. enzalutamidem, w związku z czym nie będzie on rozpatrywany jako komparator. Rad-223 jest produktem leczniczym refundowanym ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.56. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61), jednak zgodnie z opinią lekarza prowadzącego pacjenta: „Leczenie izotopem radu (...) nie jest możliwe, ponieważ chory ten ma zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych miednicy powyżej 3cm, co dyskwalifikuje go od wyżej wymienionego leczenia, nie spełnia kryterium włączenia do programu lekowego tym lekiem”.

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. dolnośląskie), dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż: „Aktualnie chory poza zakresem możliwości terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych”.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne, opinię eksperta klinicznego, aktualny stan refundacyjny w Polsce oraz dotychczasowy przebieg leczenia pacjenta można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej alternatywną technologią, aktualnie nierefundowaną w Polsce w ocenianym wskazaniu jest kabazytaksel. Należy przy tym zauważyć, że według lekarza prowadzącego pacjenta: ”U tego pacjenta teoretycznie istnieje możliwość leczenia kabazytakselem, poza refundacją, jednak leczenie to jest obciążone większymi ewentualnymi skutkami ubocznymi (chemioterapia) w porównaniu do hormonoterapii jaką jest abirateron (Zytiga)”.

Efektywność technologii alternatywnej

Ponieważ badanie na podstawie którego zarejestrowano produkt leczniczy Jevtana (we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel), dotyczyło pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację leczonych kabazytakselem w II linii, po niepowodzeniu terapii docetakselem, w niniejszym opracowaniu odstąpiono od przedstawienia jego wyników

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii (90 dni) wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest kabazytaksel (produkt leczniczy Jevtana). Koszt 90 dni terapii tym lekiem wynosi: ██████████ zł (z RSS / bez RSS). Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę leku pochodzące z AWA Jevtana (OT.4331.42.2018).

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W opracowaniu Agencji nr OT.422.43.2019 (nr BIP: 117/2019) wskazano, że: „Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, pacjent wcześniej leczony octanem abirateronu nie może być zakwalifikowany do leczenia enzalutamidem. Potwierdzają to dane NFZ, zgodnie z którymi do października 2018 r., spośród 3498 pacjentów leczonych octanem abirateronu w ramach wspomnianego programu lekowego, tylko 1 pacjent leczony był także enzalutamidem (pismo znak: DGL.4550.2.2019 2019.389.PD z dn. 3.01.2019, AWA Jevtana OT.4331.42.2018). Powyższe ograniczenia wynikają z podobnego mechanizmu działania wspomnianych leków i związanego z tym występowania oporności krzyżowej, co znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej (Odpowiedź MZ interpelacja 22665). W związku z tym, wydaje się, że przypadki pacjentów, którzy podobnie jak pacjent z wniosku załączonego do zlecenia MZ, byłoby uprzednio leczeni octanem abirateronu, a następnie enzalutamidem, będą sporadyczne”.

Analogiczna sytuacja dotyczy aktualnie rozpatrywanego problemu decyzyjnego, w związku z czym w niniejszym opracowaniu również przyjęto, że przypadki pacjentów, którzy podobnie jak pacjent z wniosku załączonego do zlecenia MZ, byłoby uprzednio leczeni enzalutamidem, a następnie octanem abirateronu, będą sporadyczne.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.10.2020 r., znak PLD.4530.1921.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 07.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Zytiga (octan abirateronu)**, tabletki powlekane á 500 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „gruczolakorak, Gleason 5+3
- leczenie: MAB (aLHRH + Flutamid), 6x Docetaxel + prednizon, radioterapia paliatywna 10 fr, dc = 30 Gy, kwas zoledronowy, enzalutmid (11 cykli)”.

W opinii dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. dolnośląskie), można znaleźć następujące informacje nt. pacjenta, którego dotyczy wnioszek:

„(...) leczony z powodu rozsiewu raka gruczołu krokowego. Chory z rozpoznaniem: rak prostaty (...) gruczolakorak stercza wg Gleason 5+3 (2017). Hormonoterapia MAB (aLHRH + Flutamid (02.2017-10.2018)). Stan po chth Docetaxel + prednison – 6 cykli (08.11.2018 – 28.02.2019). Stan po paliatywnej radioterapii gruczołu krokowego i węzłów chłonnych zaotrzewnowych (21.01-01.02.2019). Terapia kwasem zoledronowym od 10.01.2019. Progresja biochemiczna PSA od 03-06.2019. Stan po hormonoterapii paliatywnej enzalutamidem wg Programu Lekowego (18.06.2019-21.04.2020) – 11 cykli. Progresja zmian przerzutowych w węzłach chłonnych zaotrzewnowych – 04.05.2020. Stan sprawności pacjenta wg WHO – 0”.

W 2013 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane (leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)) w ramach programu lekowego. We wniosku rozpatrywano zastosowanie leku Zytiga u pacjentów z progresją w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 71/2013, RPA 51/2013].

Aktualnie, produkt leczniczy Zytiga jest refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.56. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Możliwe jest jego finansowanie w dwóch przypadkach: przed zastosowaniem chemioterapii (pacjent z wniosku miał już wcześniej chemioterapię) oraz z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu (pacjent z wniosku co prawda przeszedł już chemioterapię z docetaksel, jednak kryterium uniemożliwiającym włączenie do programu leczenia octanem abirateronu w tym przypadku jest m.in. wcześniejsze leczenie enzalutamidem, a zgodnie z przekazanymi informacjami pacjent był już nim leczony).

Warto zauważyć, że przedmiotem oceny Agencji, w ramach RDTL, były również produkty lecznicze:

- Xtandi, enzalutamid (OT.422.43.2019, nr BIP: 117/2019) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa – pacjent, którego dotyczy opracowanie leczony był flutamidem, gosereliną, radioterapią, apoflutamem, leuproreliną, bikalutamidem i difereliną, abirateronem, docetaksel, a następnie enzalutamidem z dobrym skutkiem,
- Jevtana, kabazytyksel (OT.422.24.2019, nr BIP: 49/2019), we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD-10: C61) - pacjent jest po operacji radykalnej, radioterapii oraz po hormonalnej terapii adjuwantowej (goserelina i flutamid). Dotychczas zastosowano następujące leczenie: kwas zoledronowy, bikalutamid, docetaksel, octan abirateronu, enzalutamid, karboplatyna. W opracowaniu wskazano, że należy zwrócić uwagę, że zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, pacjent wcześniej leczony enzalutamidem nie może być zakwalifikowany do leczenia octanem abirateronu, analogicznie pacjent wcześniej leczony octanem abirateronu nie może być zakwalifikowany do leczenia enzalutamidem. Potwierdzają to dane NFZ, zgodnie z którymi do października 2018 r., spośród 3498 pacjentów leczonych octanem abirateronu w ramach wspomnianego programu lekowego, tylko 1 pacjent

leczone były także enzalutamidem (pismo znak: DGL.4550.2.2019 2019.389.PD z dn. 3.01.2019, AWA Jevtana OT.4331.42.2018). Wskazano, że w związku z tym wydaje się, że przypadki pacjentów, którzy podobnie jak pacjent z wniosku załączonego do zlecenia MZ, byłiby uprzednio leczeni zarówno octanem abirateronu jak i enzalutamidem, będą sporadyczne. Biorąc pod uwagę powyższe, w ocenie zdecydowano się uwzględnić zarówno stosowanie kabazytakselu w IV linii (przyjmując, że docetaksel to leczenie I linii, a octan abirateronu i enzalutamid w dowolnej kolejności – II i III linii), jak i dodatkowo stosowanie kabazytakselu w III linii leczenia (I linia – docetaksel, II linia – octan abirateronu lub enzalutamid). Takie podejście analityczne wynika z niskiego prawdopodobieństwa stosowania kabazytakselu w IV linii leczenia tj. znacznie więcej pacjentów stosuje octan abirateronu lub enzalutamid niż oba te leki po sobie.

Opinie Rady Przejrzystości oraz Opinie Agencji:

- Xtandi, enzalutamid (OT.422.43.2019, nr BIP: 117/2019): pozytywna ORP 183/2019 oraz pozytywna Opinia 50/2019,
- Jevtana, kabazytyksel (OT.422.24.2019, nr BIP: 49/2019): pozytywna ORP 80/2019 oraz pozytywna Opinia 28/2019.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C61 – Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. castration-resistant prostate cancer) 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 PSA (ang. prostate-specific antigen) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Złośliwość raka gruczołu krokowego określa się według skali Gleasona, która jest sumą 2 stopni złośliwości dominujących w badanym materiale tkankowym z biopsji, oznaczonych w zakresie 1–5, przy czym Gleason poniżej 6 odpowiada złośliwości małej, 6–7 — umiarkowanej, a powyżej 7 — złośliwości dużej.

Źródło: OT.422.65.2020, PTOK 2013

Oporność krzyżowa

W przypadku leków tej samej klasy możliwe jest wystąpienie oporności krzyżowej na leczenie. Dostępne dane kliniczne pochodzące z badań retrospektywnych wskazują na istnienie oporności krzyżowej między lekami skierowanymi na receptor antyandrogenowy, tj. między enzalutamidem, a octanem abirateronu (Shore 2017, Lombard 2018). Eksperci kliniczni, których stanowiska wykorzystano w opracowaniu AWA Xtandi OT.3451.1.2017 wskazują na niskie prawdopodobieństwo (wg jednego z ekspertów poniżej 30%) uzyskania odpowiedzi klinicznej/biochemicznej po zastosowaniu enzalutamidu po wcześniejszym użyciu abirateronu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (AWA Xtandi OT.4351.1.2017, Odpowiedź MZ interpelacja 22665). Jednakże mimo zjawiska oporności krzyżowej, niektórzy pacjenci mogą odnieść kliniczną korzyść z zastosowania drugiej terapii antyandrogenowej (Shore 2017).

Źródło: OT.422.43.2019

Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie od szóstej dekady życia osiągając maksimum po 75 roku życia. W 2014 roku współczynnik zachorowalności wyniósł 39/100 000, a współczynnik umieralności 12,63/100 000 (4440 zgonów). Zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce jest niższa o około 45% niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej - w 2010 roku współczynnik umieralności wyniósł 32,3/100 000, natomiast średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku) – 69,5/100 000.

Źródło: OT.422.65.2020

Rokowanie

Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem 1-3 lat. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest jednoznaczna z chorobą uogólnioną, aczkolwiek metaanaliza grup ryzyka wykonana przez RTOG (ang. Radiation Therapy Oncology Group) sugeruje, że pacjenci z cechą N1 (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych), ale jednocześnie innymi korzystnymi czynnikami prognostycznymi, zwłaszcza z niewielkim stopniem złośliwości histologicznej w skali Gleason, mają stosunkowo dobre rokowanie co do 10-letniego czasu przeżycia swoistego dla choroby nowotworowej – przeżycie swoiste dla raka stercza w zależności od zaawansowania nowotworu według RTOG waha się od 34% do 75%.

Źródło: OT.422.43.2019

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W opracowaniu OT.422.65.2020 dotyczącym zastosowania leku Xtandia (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia, przedstawiono opinię dr. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Wskazał on, że objawami i skutkami zaawansowanej choroby nowotworowej, w tym raka prostaty w stadium rozsiewu są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Zytiga]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Zytiga (octan abirateronu), tabletki powlekane 500 mg, 60 tabletek
Wnioskowane wskazanie	Rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości.
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt leczniczy Zytiga jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenia nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej(ang. Androgen Deprivation Therapy, ADT), leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, <u>leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</u> <p>Komentarz analityków Agencji: biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne (brak zawężenia odnośnie linii leczenia), wydaje się, że oceniane wskazanie jest wskazaniem on-label. Nie mniej jednak należy zwrócić uwagę, że w badaniu na podstawie, którego zarejestrowano lek Zytiga we wnioskowanym wskazaniu (źródło: ChPL Zytiga), udział brali pacjenci z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem – II linia leczenia.</p>
Wnioskowane dawkowanie	1000 mg 1 x dziennie, rano na czczo, codziennie
Droga podania	doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle leczenia

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania octanu abirateronu w raku gruczołu krokowego z rozsiewem do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i kości wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.10.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, z przerzutami, leczeni wcześniej docetakselem i enzalutamidem.	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	octan abirateronu	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- Caffo 2015 – retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące skuteczności stosowania kabazytakselu, abirateronu lub enzalutamidu w III linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, po niepowodzeniu leczenia docetakselem w I linii i kabazytaksel, abirateronem lub enzalutamidem w II linii leczenia,
- Noonan 2013 – retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu wśród pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, leczonych wcześniej docetakselem i enzalutamidem (w ramach RCT AFFIRM),
- Lorient 2013 – retrospektywne badanie obserwacyjne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu wśród pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, leczonych wcześniej docetakselem i enzalutamidem (w ramach RCT AFFIRM),

Do niniejszego opracowania włączono również przegląd systematyczny z metaanalizą – Maines 2015, analizujący przeżycie całkowite wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących m.in. abirateron lub kabazytaksel w III linii leczenia (m.in. po docetakselu i enzalutamidzie).

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Caffo 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak (autorzy przedstawili deklaracje konfliktów interesów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie retrospektywne, • wieloośrodkowe, • interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ABI, ENZ i KAB stosowane w II, III lub IV linii leczenia raka prostaty opornego na kastrację w różnych sekwencjach, po niepowodzeniu terapii DOC, ✓ ABI: 1000 mg raz dziennie, doustnie, ✓ ENZ: 160 mg raz dziennie doustnie, ✓ KAB: 25 mg/m² p.c. co 3 tygodnie + prednizon: 10 mg dziennie, • włączono pacjentów leczonych w okresie styczeń 2012 r. – grudzień 2013 r. 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rak prostaty oporny na kastrację leczony docetaksemem w I linii oraz co najmniej dwoma kolejnymi liniami leczenia lekami tj. ABI, ENZ i KAB. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem, III linia leczenia: N=260 os. • <u>ENZ → ABI: N=12 os.</u> • <u>ENZ → KAB: N=16 os.</u> • <u>ABI → KAB: N=94 os.</u> • <u>ABI → ENZ: N=49 os.</u> • <u>KAB → ABI: N=68 os.</u> • <u>KAB → ENZ: N=21 os.</u> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> DOC (oraz ENZ w przypadku porównań przedstawionych w niniejszym opracowaniu).</p>
<p>Noonan 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano (autorzy przedstawili deklaracje konfliktów interesów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie retrospektywne, • wieloośrodkowe, • interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ABI: po leczeniu DOC i ENZ. 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, włączeni do RCT AFFIRM (ENZ vs BSC, po leczeniu DOC) i zrandomizowani do ramienia otrzymującego ENZ, u których odnotowano progresję po ENZ (wymieniono ośrodki kanadyjskie i 1 amerykański). <p><u>Liczba pacjentów:</u> 30 os.</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> DOC i ENZ.</p>
<p>Loriot 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano (autorzy przedstawili deklaracje konfliktów interesów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie retrospektywne, • wieloośrodkowe, • interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ABI: po leczeniu DOC i ENZ. • pomiędzy styczniem 2010 r., a lutym 2012 roku 140 os. wcześniej leczonych chemioterapią opartą o DOC otrzymało ENZ w ramach RCT AFFIRM, w ośrodkach IGR oraz RM. W momencie analizy, lipiec 2012 roku, spośród 95 pacjentów, którzy przerwali leczenie ENZ, 38 osób dostało leczenie ABI + prednizon. 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, włączeni do RCT AFFIRM (ENZ vs BSC, po leczeniu DOC) i zrandomizowani do ramienia otrzymującego ENZ, u których odnotowano progresję po ENZ (znajdujący się w rejestrze Institut Gustave Roussy (IGR) oraz Royal Marsden NHS Foundation trust (RM)). <p><u>Liczba pacjentów:</u> 38 os.</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> DOC i ENZ.</p>
<p>Maines 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano (autorzy przedstawili deklaracje konfliktów interesów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą, • <u>Cel:</u> zbadanie wpływu zastosowania różnych schematów terapeutycznych na skuteczność leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których zastosowano DOC, a następnie m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>ENZ → ABI (badania: Noonan 2013, Loriot 2013, Caffo 2014).</u> ✓ <u>ENZ → KAB (badanie Caffo 2014),</u> oraz ✓ <u>ABI → ENZ (7 badań),</u> ✓ <u>KAB → ABI (3 badania),</u> ✓ <u>KAB → ENZ (1 badanie),</u> ✓ <u>ABI → KAB (5 badań),</u> • <u>Przeszukane źródła:</u> bazy medyczne Medline i Embase oraz strony internetowe ASCO i ESMO, 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ osoby z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po niepowodzeniu terapii DOC w I linii leczenia oraz ABI, ENZ lub KAB w II linii leczenia, ✓ raportowanie miesięcznych wskaźników przeżycia całkowitego, • <u>Kryteria wykluczenia badań z przeglądu:</u> pacjenci z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, którzy nie zostali poddani chemioterapii, • <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ogółem: N=944 os. ✓ <u>gr. ENZ → ABI: N=80 os.</u> ✓ <u>gr. ENZ → KAB: N=16 os.</u> ✓ <u>ABI → ENZ: N=317 os.</u>

Badanie	Metodyka	Populacja
	<ul style="list-style-type: none"> Okres objęty wyszukiwaniem: 01.2012 r. – 03.2015 r. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ KAB → ABI: N=208 os. ✓ KAB → ENZ: N=21 os. ✓ ABI → KAB: N=302 os. • W publikacji przedstawiono zarówno wyniki dla poszczególnych sekwencji stosowanych substancji czynnych, jak i dla pacjentów podzielonych na 3 grupy, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ✓ gr. 1: hormonoterapia stosowana sekwencyjnie (ENZ → ABI lub ABI → ENZ), ✓ gr. 2: KAB → hormonoterapia (KAB → ABI lub KAB → ENZ), ✓ gr. 3: hormonoterapii → kabazytaksel (ABI → KAB lub ENZ → KAB).

Ograniczenia analizy:

- zidentyfikowane dane pochodzą z retrospektywnych badań obserwacyjnych oraz z metaanalizy tych badań (w zakresie przeżycia całkowitego).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W związku z tym, że interwencję ocenianą stanowi ABI stosowany po DOC i ENZ, a komparator KAB stosowany po DOC i ENZ, w przypadku gdy we włączonych badaniach przedstawiono wyniki dla innych porównań, nie zostały one ujęte w niniejszym opracowaniu.

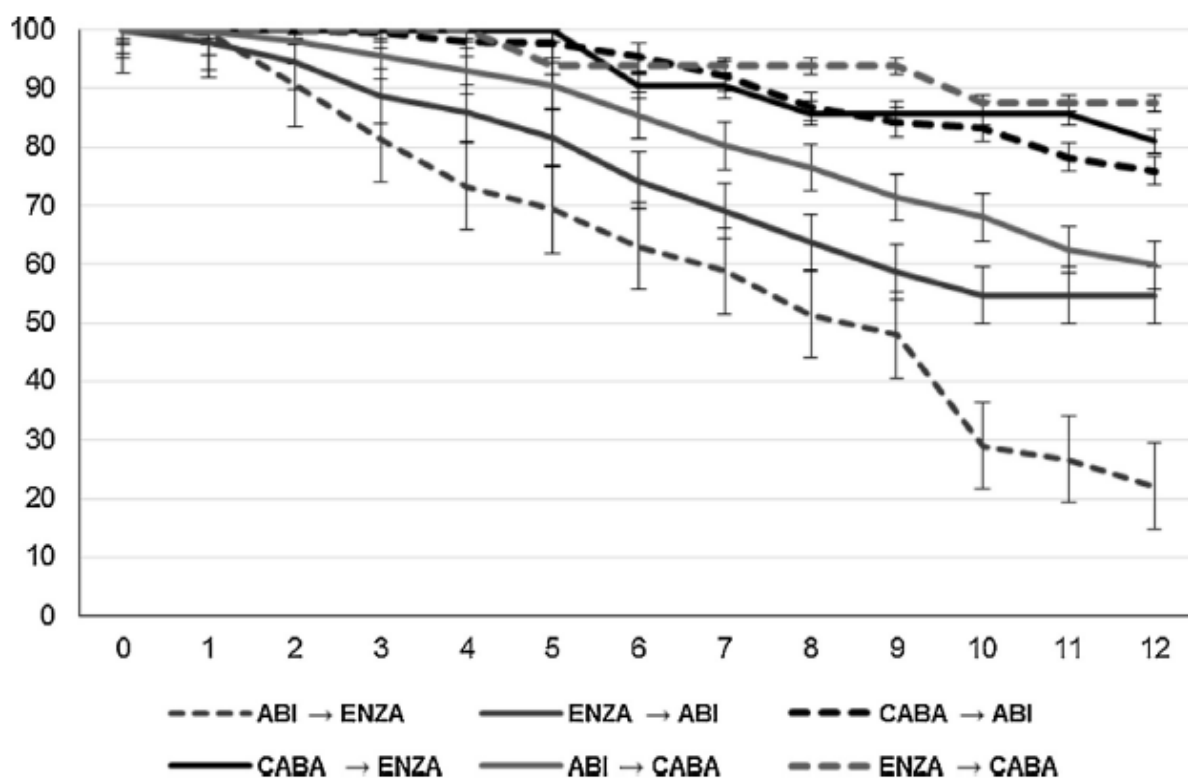
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej. Badanie na podstawie którego zarejestrowano produkt leczniczy Zytiga w ocenianym wskazaniu nie spełniał kryteriów włączenia dla badań zastosowanych w niniejszym opracowaniu – octan abirateronu stosowany bezpośrednio po niepowodzeniu docetakselu, bez wcześniejszego zastosowania enzalutamidu.

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

❖ przegląd systematyczny z metaanalizą Maines 2015

Na poniższej rycinie zostały natomiast przedstawione skumulowane wskaźniki 3-, 6-, 9- i 12-miesięcznego przeżycia całkowitego w podziale na sekwencje konkretnych substancji czynnych (m.in. ENZ → ABI oraz ENZ → KAB). Mediana 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniosła wśród osób stosujących po DOC sekwencję ENZ → ABI około 55%, natomiast wśród osób stosujących po DOC sekwencję ENZ → KAB około 88%.



Rycina 1. Skumulowane wskaźniki 3-, 6-, 9- i 12-miesięcznego przeżycia całkowitego w podziale na sekwencje konkretnych substancji czynnych (m.in. ENZ → ABI oraz ENZ → KAB) (metaanaliza, Maines 2015)

❖ **badanie Caffo 2015**Biochemiczna odpowiedź na leczenie (ang. biochemical response rate)

Biochemiczna odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako spadek poziomu PSA o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej.

U pacjentów leczonych sekwencją ENZ→ ABI odsetek pacjentów z biochemiczną odpowiedzią na leczenie wyniósł 8%, w porównaniu do 25% osób z grupy pacjentów leczonych sekwencją ENZ → KAB.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4. Biochemiczna odpowiedź na leczenie (Caffo 2015)

Sekwencja po leczeniu DOC	Liczba pacjentów	bRR
ENZ → ABI	12	8%
ENZ → KAB	16	25%

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)

Obiektywna odpowiedź na leczenie była oceniana przez lekarza prowadzącego pacjenta przy pomocy kryteriów PCWG2 oraz RECIST.

U pacjentów leczonych sekwencją ENZ→ ABI nie odnotowano obiektywnej odpowiedzi na leczenie, natomiast wśród pacjentów leczonych sekwencją ENZ → KAB odsetek ten wyniósł 12%.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Obiektywna odpowiedź na leczenie (Caffo 2015)

Sekwencja po leczeniu DOC	Liczba pacjentów	oRR
ENZ → ABI	12	0%
ENZ → KAB	16	12%

Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 4 (3; 5) miesiące w grupie leczonej sekwencją ENZ→ ABI oraz 4 (2; 6) miesiące w grupie leczonej sekwencją ENZ → KAB.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przeżycie wolne od progresji choroby (Caffo 2015)

Sekwencja po leczeniu DOC	Liczba pacjentów	PFS, miesiące
ENZ → ABI	12	4 (3-5)
ENZ → KAB	16	4 (2-6)

Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta wśród pacjentów leczonych sekwencją ENZ→ ABI, a wśród pacjentów leczonych sekwencją ENZ → KAB wyniosła 8 miesięcy.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przeżycie całkowite (Caffo 2015)

Sekwencja po leczeniu DOC	Liczba pacjentów	OS, miesiące
ENZ → ABI	12	n.o.
ENZ → KAB	16	8 (NA)

❖ **badanie Noonan 2013**

Mediana czasu leczenia ENZ przed włączeniem leczenia ABI wyniosła 41 tygodni (zakres: 6-95). Powodami przerwania leczenia ENZ były: progresja choroby (80% pacjentów), rezygnacja pacjenta (10% przypadków) oraz toksyczność (10% pacjentów).

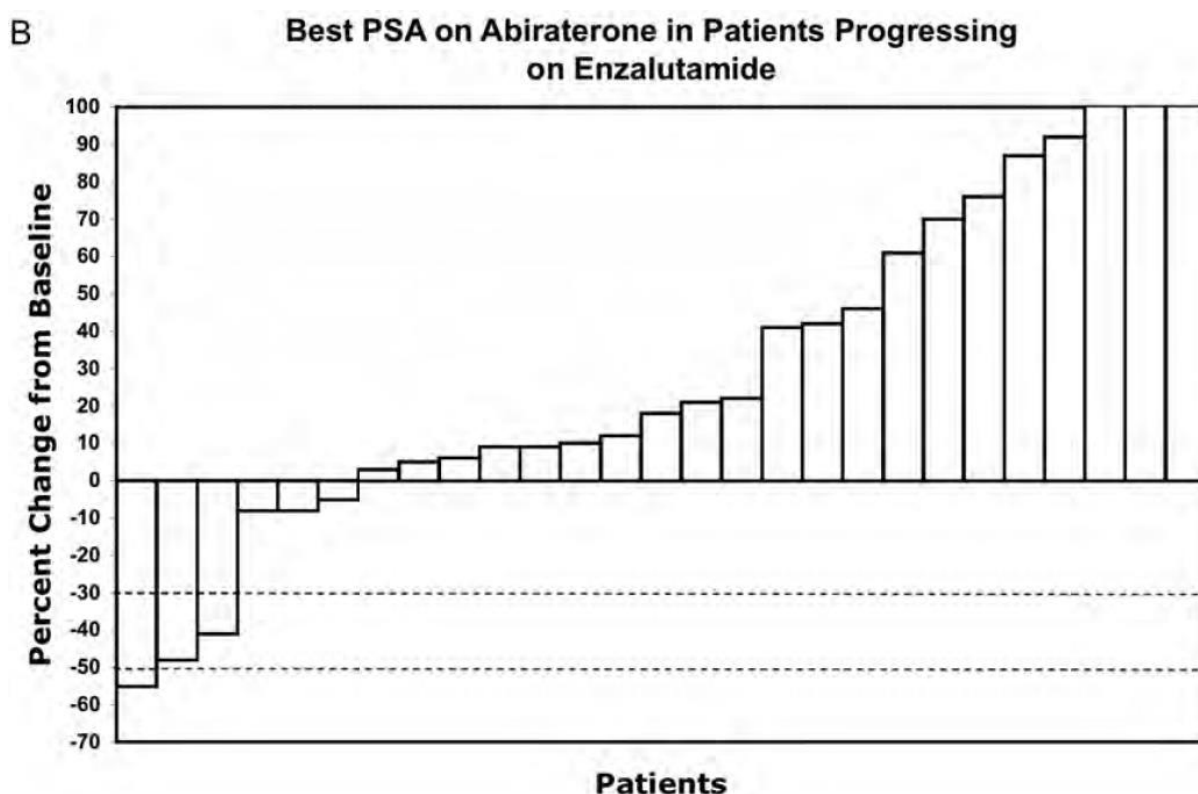
Mediana czasu leczenia ABI wyniosła 13 tygodni (zakres: 1 -52), $p < 0,005$. Wszystkie dyskontynuacje stosowania ABI były związane z progresją choroby. Spośród 25 pacjentów z progresją choroby podczas leczenia ABI 63% to była progresja biochemiczna (PSA), u 30% pacjentów odnotowano objawy, a u 52% była to progresja mierzalna.

Spadek poziomu PSA

Spośród 30 pacjentów, 27 było ocenianych pod kątem najlepszej odpowiedzi w zakresie poziomu PSA na leczenie ABI, po progresji choroby podczas leczenia ENZ (3 osoby zostały wykluczone z analizy przez wzgląd na niewystarczający okres obserwacji).

Poniższa rycina przedstawia wykres wodospadowy najlepszej odpowiedzi w zakresie poziomu PSA, wyrażonej jako procent spadku wartości PSA od wartości wyjściowej. Spośród osób przyjmujących ABI odpowiednio 0%, 3% i 11% osiągnęło najlepszą odpowiedź w zakresie poziomu PSA wynoszącą co najmniej 90%, 50% i 30% spadku względem wartości wyjściowej.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 2. Najlepsza odpowiedź w zakresie poziomu PSA wśród pacjentów leczonych ABI po ENZ

Mediana procentowej zmiany PSA u pacjentów leczonych ABI wzrosła o 18% względem wartości wyjściowej. Spośród trzech pacjentów ze spadkiem PSA względem wartości wyjściowej o co najmniej 30%, po 29 tygodniach obserwacji jeden pacjent dalej reagował na leczenie, podczas gdy u dwóch pozostałych pacjentów czas do progresji biochemicznej w zakresie PSA wyniósł 18 i 21 tygodni.

Spośród 21 pacjentów ze spadkiem PSA podczas leczenia ENZ wynoszącym co najmniej 30%, jeden pacjent (5%) miał spadek PSA podczas leczenia ABI większy niż 30%.

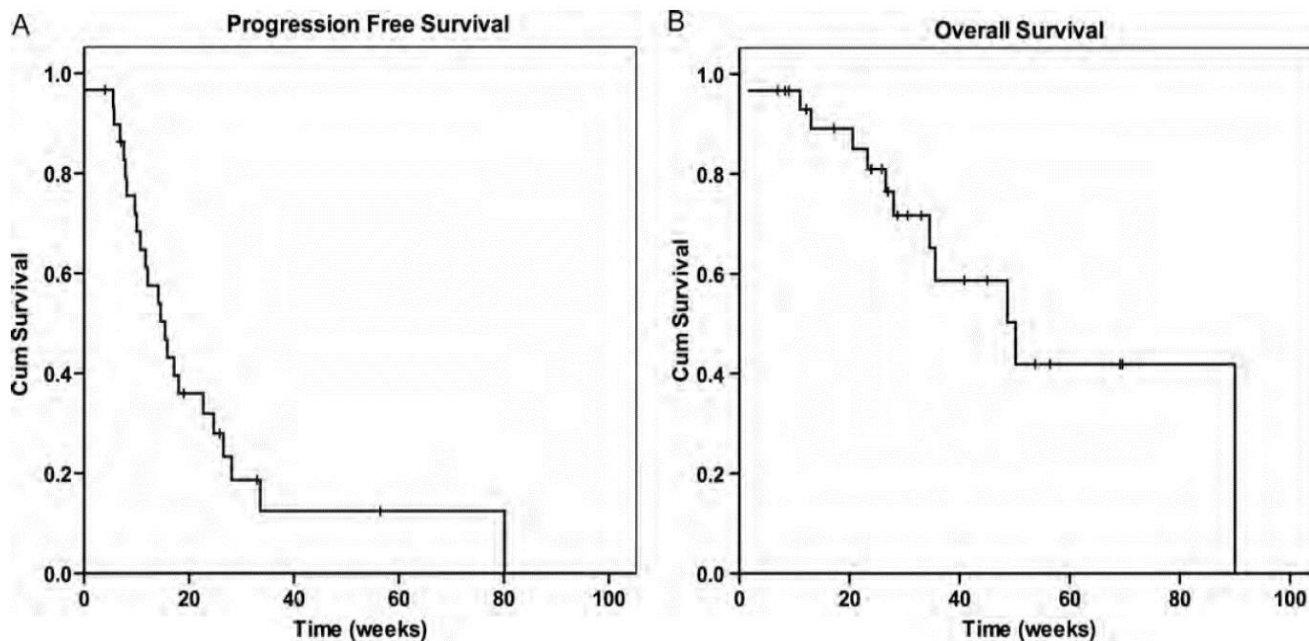
Spośród 9 pacjentów ze spadkiem PSA mniejszym niż 30% lub wzrostem PSA, podczas leczenia ENZ, dwóch pacjentów (22%) miało spadek PSA podczas leczenia ABI większy niż 30%.

Przeżycie

Mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych ABI (licząc od momentu rozpoczęcia jego podawania do zgonu pacjenta) wyniosła 50,1 tygodnia [95%CI: 28,3; 72,0], natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji PSA, zdefiniowana w badaniu jako czas, który upłynął od momentu rozpoczęcia podawania ABI

do progresji biochemicznej w zakresie PSA, widocznej w badaniach radiologicznych lub objawowej, wyniosła 15,4 tygodnia [95%CI: 10,7; 20,2].

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 3. A – przeżycie wolne od progresji choroby; B – przeżycie całkowite

Pacjenci, u których odnotowano spadek poziomu PSA podczas leczenia ABI mieli dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby w porównaniu do tych co nie uzyskali spadku poziomu PSA podczas leczenia ABI, odpowiednio: mediana PFS=28,1 tygodni [95%CI: 19,8; 36,5] vs 12,5 tygodni [95%CI: 7,5; 16,8], $p=0,002$.

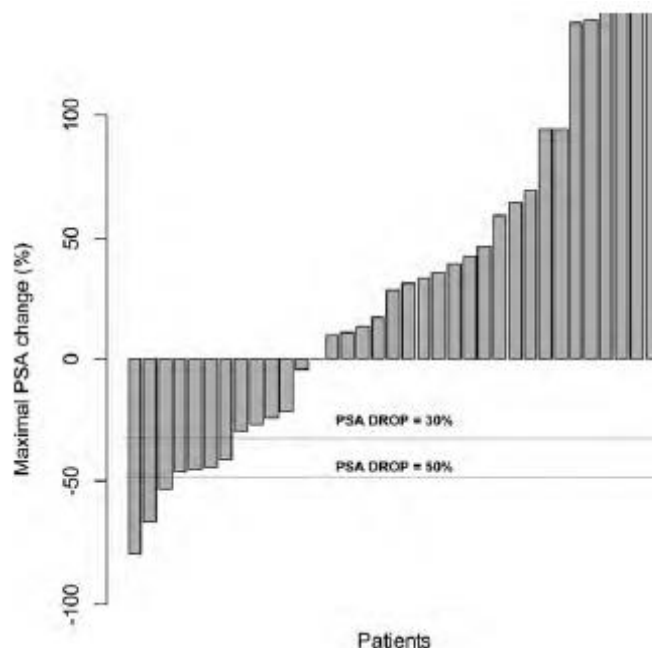
Przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio, 48,7 tygodni [95%CI: 16,0; 81,4] vs 50,1 tygodni [95%CI: 10,8; 89,5], $p=0,48$.

❖ badanie Loriot 2013

Rozpoczęcie terapii ABI po terapii ENZ dotyczyło głównie pacjentów z progresją biochemiczną choroby związaną z poziomem PSA (37 pacjentów, 97%), progresją kliniczną (u 19 pacjentów, 50%) oraz progresją określoną na podstawie badań obrazowych kości (u 14 pacjentów, 37%). Mediana czasu trwania leczenia ABI wyniosła 3 miesiące (zakres: 1-13).

Spadek poziomu PSA podczas leczenia ABI o co najmniej 50% był obserwowany u 3 pacjentów (8%, 95%CI: 2; 21]. Spadek poziomu PSA podczas leczenia ABI o co najmniej 30% był obserwowany u 7 pacjentów (18% [95%CI: 8; 34].

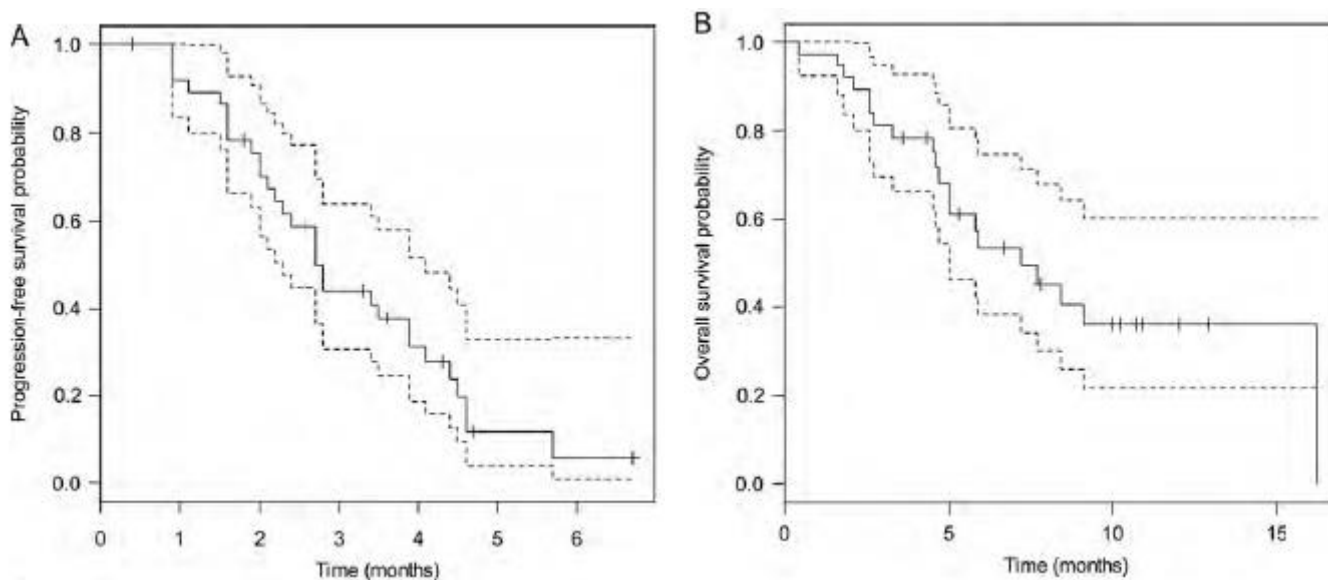
Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 4. Maksymalna zmiana poziomu PSA podczas leczenia ABI

Spośród 38 pacjentów, 31 miało progresję choroby w trakcie analizy. U 27 pacjentów wystąpiła progresja biochemiczna związana z poziomem PSA, u 19 pacjentów wystąpiła progresja kliniczna, u 13 pacjentów wystąpiła progresją związaną ze zmianami w kościach, a u 8 pacjentów zaobserwowano chorobę postępującą wg kryteriów RECIST. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 2,7 miesiąca [95%CI: 2,3; 4,1], natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,2 miesiące [95%CI: 5,0; n.o.].

Szczegóły zostały przedstawione na rycinach poniżej.



Rycina 5. A – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby; B – prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Spośród 17 pacjentów (45%), u których nie udało się osiągnąć spadku poziomu PSA o co najmniej 50% podczas leczenia ENZ, u jednego udało się osiągnąć później spadek poziomu PSA o co najmniej 50% podczas leczenia ABI (6%, [95%CI: 0; 29]).

Spośród pozostałych 21 pacjentów (55%), u których udało się osiągnąć spadek poziomu PSA o co najmniej 50% podczas leczenia ENZ, u dwóch udało się osiągnąć później spadek poziomu PSA o co najmniej 50% podczas leczenia ABI (10%, [95%CI: 1; 30]), a u 19 pacjentów (90%) nie udało się tego osiągnąć.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Zmiany poziomu PSA, wraz z czasem leczenia ENZ i ABI

	Pacjenci niewrażliwi na leczenie ENZ (N=17)	Pacjenci wrażliwi na leczenie ENZ (N=21)
Czas leczenia ENZ (miesiące); mediana [zakres]	6 [2; 12]	12 [2; 24]
Procentowy spadek poziomu PSA podczas leczenia ENZ	10 [0; 46]	80 [50; 100]
Czas trwania leczenia ABI (miesiące); mediana [zakres]	4 [1; 13]	3 [1; 7]
Odsetek pacjentów z co najmniej 50% spadkiem poziomu PSA podczas leczenia ABI; %	1 (6%)	2 (10%)

Różnica w odpowiedzi na leczenie związana ze spadkiem poziomu PSA o co najmniej 50% nie była istotna statystycznie pomiędzy tymi grupami (1/17, 6% vs 2/21, 10%; p=1, test dokładny Fishera).

Spośród pacjentów leczonych placebo, 16 osób (36%) otrzymało ABI. Przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 6,5 miesiąca [95%CI: 3,7; 19,4], a przeżycie całkowite wyniosło 11,4 miesiąca [95%CI: 7,3; n.o.].

Spadek poziomu PSA o co najmniej 30% i o co najmniej 50% był obserwowany odpowiednio u 5 pacjentów (36%) i u 4 pacjentów (29%) spośród 14 ocenianych.

BEZPIECZEŃSTWO

❖ **przegląd systematyczny z metaanalizą Maines 2015**

W przeglądzie Maines 2015 nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowanych terapii.

❖ **badanie Caffo 2015**

W badaniu Caffo 2015 nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowanych terapii.

❖ **badanie Noonan 2013**

Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia ABI z powodu toksyczności i u żadnego pacjenta nie było konieczności redukcji dawki ABI.

❖ **badanie Lorient 2013**

Leczenie ABI było ogólnie dobrze tolerowane, bez wystąpienia niespodziewanej toksyczności. Większość zgłaszanych skutków ubocznych (ang. side-effects) była 1 lub 2 stopnia ciężkości. Jeden pacjent rozwinął udarzenie gorąca 2 stopnia ciężkości, a u jednego pacjenta raportowano utratę pamięci 1 stopnia ciężkości. U jednego pacjenta nastąpiła konieczność dyskontynuacji terapii ABI z prednizonem w związku z obrzękami i hipokaliemią.

3.2. Dodatkowe informacje

Opinia eksperta

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. dolnośląskie), dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż: „Aprobuję zastosowanie preparatu octan abirateronu (Zytiga) u pacjenta (...). (...) ukazała się praca zespołowa Orazio Caffo i wsp. (...) w której przedstawiono korzyści z terapii paliatywnej w trzeciej i czwartej linii sekwencji po uprzedniej chemioterapii opartej o docetaksel. W analizowanej grupie byli również chorzy, którzy po docetaksleu otrzymywali enzalutamid, a następnie octan abirateronu w trzeciej linii uzyskując korzyść z w/w sekwencji w postaci obiektywnej biochemicznej odpowiedzi >50%. Na pewno potrzebne są dalsze badania dla potwierdzenia rodzaju najbardziej skutecznej sekwencji stosowanych leków”.

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Zytiga należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: infekcja dróg moczowych,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: hipokaliemia,
- zaburzenia naczyniowe w postaci: nadciśnienie tętnicze krwi,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: obrzęk obwodowy.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Komentarz analityków Agencji: Należy mieć na uwadze, że wydaje się, że oceniane wskazanie jest wskazaniem on-label. Nie mniej jednak należy zwrócić uwagę, że w badaniu na podstawie, którego zarejestrowano lek Zytiga we wnioskowanym wskazaniu (źródło: ChPL Zytiga), udział brali pacjenci z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem – II linia leczenia.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 14.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (https://ptok.pl/strona_glowna), Polskie Towarzystwo Urologiczne (<https://www.pturol.org.pl/>),
- ogólnoeuropejskie: European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>), European Association of Urology (<https://uroweb.org/>),
- inne: National Comprehensive Cancer network (<https://www.nccn.org/>):

Zidentyfikowano 5 wytycznych: europejskie European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2020 roku, europejskie European Association of Urology / European Association of Nuclear Medicine / European Society for Radiotherapy & Oncology / European Society of Urogenital Radiology / International Society of Geriatric Oncology (EAU / EANM / ESTRO / ESUR / SIOG) z 2020 roku, amerykańskie National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2020 roku, polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku oraz polskie Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) z 2011 roku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO, 2020 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego.</p> <p>W wytycznych przedstawiono m.in. rekomendacje dotyczące leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abirateron lub enzalutamid są rekomendowane wśród bezobjawowych/umiarkowanie objawowych mężczyzn nie poddanych wcześniej chemioterapii z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego odpornym na kastrację [I, A], • docetaksel jest rekomendowany dla mężczyzn z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego odpornym na kastrację [I, A], • u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego odpornym na kastrację, u których stosowano wcześniej docetaksel, abirateron, enzalutamid i kabazytaksel są rekomendowanymi opcjami leczenia [I, A], • u pacjentów z przerzutami raka gruczołu krokowego odpornego na kastrację do kości, zagrożonych wystąpieniem istotnych klinicznie zdarzeń związanych z kośćcem (ang. skeletal-related event's) rekomenduje się zastosowanie bifosfonianu lub denosumabu [I, B], • Rad-223 jest rekomendowany dla mężczyzn z objawowym, głównie ze strony kośćca, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, bez przerzutów trzewnych [I, B], • Rad-223 nie jest rekomendowany do zastosowania w skojarzeniu z abirateronem i prednizolonem [I, E], • zastosowanie drugiego inhibitora receptorów androgenowych (abirateron po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest rekomendowane [II, D]. <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)
<p>EAU / EANM / ESTRO / ESUR / SIOG, 2020 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego.</p> <p>W wytycznych wskazano m.in. rekomendacje dotyczące przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci powinni być leczeni lekami przedłużającymi przeżycie. Wyboru leku I linii należy dokonać biorąc pod uwagę m.in. stan pacjenta, objawy, choroby współistniejące, zlokalizowanie przerzutów, preferencje pacjenta (w kolejności alfabetycznej: abirateron, kabazytaksel, docetaksel, enzalutamid, rad-223, sipuleucel-T) (siła rekomendacji: silna), • kandydatom do leczenia cytotoksycznego należy zaoferować docetaksel (75 mg/m² p.c. co 3 tygodnie) (siła rekomendacji: silna), • pacjentom z progresją po chemioterapii z docetakselem, należy zaproponować dalsze opcje leczenia przedłużającego przeżycie. Obejmuje ono: abirateron, kabazytaksel, enzalutamid i rad-223 (siła rekomendacji: silna), • przyszłe decyzje terapeutyczne należy oprzeć na stanie sprawności pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, odpowiedzi na uprzednio zastosowane leczenie, objawach, chorobach współistniejących, rozpowszechnieniu choroby oraz preferencjach pacjenta (siła rekomendacji: silna), • pacjentom wcześniej leczonym docetakselem oraz z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy podczas leczenia abirateronem lub enzalutamidem zaoferuj leczenie kabazytakselem (siła rekomendacji: silna). <p>Poziom dowód: dostępne na https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/</p>
<p>NCCN, 2020 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego.</p> <p>W wytycznych przedstawiono m.in. rekomendacje dotyczące leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, gruczolakoraka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ✓ preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ abirateron (kategoria: 1), docetaksel (kategoria: 1), enzalutamid (kategoria: 1), Sipuleucel-T (kategoria: 1), ✓ przydatne w niektórych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ○ rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria: 1), mitoksantron w przypadku postępowania paliatywnego u pacjentów z objawowymi przerzutami trzewnymi, którzy nie tolerują innych terapii, ✓ inne rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ abirateron innej formulacji (tj.: ang. fine-particle abiraterone), ○ inna terapia hormonalna (ang. other secondary hormone therapy), • II linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ✓ w przypadku gdy w pierwszej linii leczenia stosowano abirateron/enzalutamid: <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ➢ docetaksel (kategoria: 1), Sipuleucel-T, ○ przydatne w niektórych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ➢ olaparyb for u pacjentów z mutacją genu HRR (kategoria: 1), pembrolizumab u pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub niedopasowaniem funkcji genów naprawczych (kategoria: 2B), rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria: 1), rukaparyb w przypadku mutacji w genie BRCA, ○ inne rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> ➢ abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, abirateron innej formulacji (tj.: ang. fine-particle abiraterone), inna terapia hormonalna (ang. other secondary hormone therapy), ✓ w przypadku gdy w pierwszej linii leczenia stosowano docetaksel: <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ➢ abirateron (kategoria: 1), kabazytaksel (kategoria: 1), enzalutamid (kategoria: 1), ○ przydatne w niektórych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> ➢ mitoksantron w przypadku postępowania paliatywnego u pacjentów objawowych, którzy nie tolerują innych terapii, olaparyb u pacjentów z mutacją genu HRR (kategoria: 2B),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>pembrolizumab u pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub niedopasowaniem funkcji genów naprawczych (kategoria: 2B), rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria: 1), rukaparyb w przypadku mutacji w genie BRCA,</p> <ul style="list-style-type: none"> o inne rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> ➤ rozważenie ponownej terapii docetakselem, abirateron innej formacji (tj.: ang. fine-particle abiraterone), Sipuleucel-T, inna terapia hormonalna (ang. other secondary hormone therapy), • kolejne linie leczenia (jeżeli nie wskazano inaczej, to w przypadku obecności przerzutów trzewnych poniższe rekomendacje są kategorii 2B): <ul style="list-style-type: none"> ✓ preferowane: <ul style="list-style-type: none"> o abirateron (kategoria: 1), kabazytaksel (kategoria: 1), ponowne leczenie docetakselem, enzalutamid (kategoria: 1), ✓ przydatne w niektórych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> o olaparyb u pacjentów z mutacją genu HRR (kategoria: 1), pembrolizumab u pacjentów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub niedopasowaniem funkcji genów naprawczych (kategoria: 2B), mitoksantron w przypadku postępowania paliatywnego u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii, rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria: 1), rukaparyb w przypadku mutacji w genie BRCA, ✓ Inne rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> o abirateron innej formacji (tj.: ang. fine-particle abiraterone), o inna terapia hormonalna (ang. other secondary hormone therapy). <p>W dokumencie nie odniesiono się w sposób bezpośredni do sekwencyjnego stosowania inhibitorów receptorów androgenowych. Nie mniej jednak wydaje się, że postępowanie takie nie jest wykluczone. Przykładowo, w drugiej linii leczenia, w przypadku kiedy w pierwszej linii stosowany był abirateron lub enzalutamid, jako inne schematy możliwe do zastosowania wymienia się m.in. abirateron oraz enzalutamid.</p> <p><u>Jeżeli nie wskazano inaczej rekomendacja jest kategorii 2A.</u></p> <p>Poziom dowodów: 1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
PTOK, 2013 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego.</p> <p>W wytycznych przedstawiono m.in. podrozdział dotyczący nowych leki o działaniu hormonalnym. Wskazano w nim, że chorzy z opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego mogą też odnieść korzyść z zastosowania nowych leków hormonalnych. Należą do nich abirateron, będący inhibitorem CYP17 (enzym biorący udział w syntezie androgenów), i enzalutamid (antyandrogen nowej generacji, który poza blokowaniem samego receptora androgenowego hamuje także jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA).</p> <p>U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej docetakselem, abirateron wydłużył w porównaniu z placebo czas przeżycia chorych (mediana: 15,8 wobec 11,2 miesiąca), zmniejszyła dolegliwości bólowe i opóźniła wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kosztnych. Toksyczność nie stanowi na ogół problemu istotnego klinicznie. Lek stosuje się doustnie w dawce 1000 mg dziennie, w połączeniu z typową dawką prednizonu. Abirateron był też porównywany z placebo u chorych na bezobjawowego lub skąpoobjawowego, opornego ma kastrację, przerzutowego raka gruczołu krokowego, którzy nie byli wcześniej leczeni docetakselem, i wpłynął na wydłużenie czasu wolnego od progresji. Mediana czasu przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu o 5,2 miesiąca (35,3 wobec 30,1 miesiąca), ale wynik nie osiągnął założonego wstępnie poziomu znamienności. Tolerancja leczenia octanem abirateronu była ogólnie dobra i uzyskano poprawę jakości życia chorych.</p> <p>W dokumencie nie odniesiono się do sekwencyjnego stosowania inhibitorów receptorów androgenowych.</p> <p>Siła rekomendacji / poziom dowodów: nie wskazano.</p>
PTU, 2011 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego.</p> <p>Wytyczne to przetłumaczony dokument postępowania w raku gruczołu krokowego wydanego przez EAU w 2010 roku. Ponieważ w wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych zidentyfikowano nowsze wytyczne EAU, w niniejszym opracowaniu odstąpiono od przedstawienia dokumentu PTU.</p> <p>Siła rekomendacji / poziom dowodów: nie dotyczy.</p>

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że w przypadku przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację:

- u pacjentów, u których stosowano wcześniej docetaksel, abirateron, enzalutamid i kabazytaksel są rekomendowanymi opcjami leczenia (wytyczne europejskie ESMO z 2020 roku) – w rekomendacji nie wskazano wprost, czy odnosi się tylko do II linii leczenia, czy również do kolejnych, natomiast zamieszczono rekomendację wskazującą, że zastosowanie drugiego inhibitora receptorów androgenowych (abirateron po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest rekomendowane (wytyczne europejskie ESMO z 2020 roku). W wytycznych ESMO wskazano również, że rad-223 jest rekomendowany dla mężczyzn z objawowym, głównie ze strony kośćca, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, bez przerzutów trzewnych – nie odniesiono się do linii leczenia,
- pacjentom z progresją po chemioterapii z docetakselem, należy zaproponować dalsze opcje leczenia przedłużającego przeżycie. Obejmuje ono: abirateron, kabazytaksel, enzalutamid i rad-223 (wytyczne europejskie EAU / EANM / ESTRO / ESUR / SIOG z 2020 roku) – w rekomendacji nie wskazano wprost, czy odnosi się tylko do II linii leczenia, czy również do kolejnych, natomiast zamieszczono rekomendację wskazującą, że pacjentom wcześniej leczonym docetakselem oraz z progresją choroby w ciągu 12 miesięcy podczas leczenia abirateronem lub enzalutamidem zaoferuj leczenie kabazytakselem (wytyczne europejskie EAU / EANM / ESTRO / ESUR / SIOG z 2020 roku),
- gruczolakoraka, w kolejnych, po II linii leczenia, preferowanymi schematami leczenia są: abirateron, kabazytaksel, ponowne leczenie docetakselem, enzalutamid (wytyczne amerykańskie NCCN z 2020 roku). W wytycznych tych nie odniesiono się w sposób bezpośredni do sekwencyjnego stosowania inhibitorów receptorów androgenowych. Nie mniej jednak wydaje się, że postępowanie takie nie jest wykluczane. Przykładowo, w drugiej linii leczenia, w przypadku kiedy w pierwszej linii stosowany był abirateron lub enzalutamid, jako inne schematy możliwe do zastosowania wymienia się m.in. abirateron oraz enzalutamid.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano również dwie rekomendacje polskie: dokument PTOK z 2013 roku oraz dokument PTU z 2011 roku. W pierwszym z nich wskazano, że chorzy z opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego mogą odnieść korzyść z zastosowania nowych leków hormonalnych (abirateron, enzalutamid), natomiast dokument PTU to przetłumaczone rekomendacje EAU z 2010 roku (ponieważ w wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych zidentyfikowano nowsze wytyczne EAU, które zostają przedstawione w niniejszym opracowaniu – wytyczne europejskie EAU / EANM / ESTRO / ESUR / SIOG z 2020 roku – odstąpiono od przedstawiania wytycznych PTU z 2011 roku).

Analizując odnalezione wytyczne można wnioskować, że terapiami alternatywnymi, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej są: kabazytaksel, rad-223 i enzalutamid.

Należy zauważyć, że zgodnie z opisem przebiegu leczenia pacjenta, którego dotyczy wnioski MZ, przyjmował on już leczenie m.in. enzalutamidem, w związku z czym nie będzie on rozpatrywany jako komparator. Rad-223 jest produktem leczniczym refundowanym ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.56. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61), jednak zgodnie z opinią lekarza prowadzącego pacjenta: „Leczenie izotopem radu (...) nie jest możliwe, ponieważ chory ten ma zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych miednicy powyżej 3cm, co dyskwalifikuje go od wyżej wymienionego leczenia, nie spełnia kryterium włączenia do programu lekowego tym lekiem”.

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. dolnośląskie), dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarz: „Aktualnie chory poza zakresem możliwości terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych”.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne, opinię eksperta klinicznego, aktualny stan refundacyjny w Polsce oraz dotychczasowy przebieg leczenia pacjenta można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej alternatywną technologią, aktualnie nier refundowaną w Polsce w ocenianym wskazaniu jest kabazytaksel. Należy przy tym zauważyć, że według lekarza prowadzącego pacjenta: ”U tego pacjenta teoretycznie istnieje możliwość leczenia kabazytakselem, poza refundacją, jednak leczenie to jest obciążone większymi ewentualnymi skutkami ubocznymi (chemioterapia) w porównaniu do hormonoterapii jaką jest abirateron (Zytiga)”.

Efektywność technologii alternatywnej

Ponieważ badanie na podstawie którego zarejestrowano produkt leczniczy Jevtana (we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel), dotyczyło pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację leczonych kabazytakselem w II linii, po niepowodzeniu terapii docetakselem, w niniejszym opracowaniu odstępiono od przedstawienia jego wyników.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Zytiga, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.56 Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – pacjent nie może być zakwalifikowany do terapii octanem abirateronu w ramach tego programu ponieważ kryterium uniemożliwiającym włączenie do programu jest wcześniejsza terapia enzalutamidem, a pacjent taką terapię już przeszedł.

Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu) oraz produktu leczniczego Jevtana (kabazytaksel)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 cykli leczenia * terapii [PLN]
Zytiga (octan abirateronu) - tabletki powlekane á 500 mg, opakowanie 60 tabletek		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) /: ██████████ (brutto) ^A
według Obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020 r.	14 061,60 ^B	42 184,80 (brutto) ^B
Jevtana (kabazytaksel) – 1 fiole. 15 ml		
według danych z AWA Jevtana (OT.4331.42.2018)	██████████ ██████████	██████████ ^{**} ██████████ ^{**}
^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%) ^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)) * w zleceniu MZ wskazano, że wniosek dotyczy 3 cykli leczenia produktem leczniczym Zytiga. Zgodnie z dawkowaniem ChPL Zytiga lek ten jest przyjmowany raz dziennie, w dawce 1000 mg. Biorąc pod uwagę wnioskowaną ilość produktu leczniczego Zytiga można wnioskować, że wnioskowany okres leczenia to 90 dni, tak też zostało przyjęte w niniejszym opracowaniu ** zgodnie z ChPL Jevtana jego zalecana dawka wynosi 25 mg/m ² p.c., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylną co 3 tygodnie – przedstawione wyliczenia zostały przeprowadzone w oparciu o dane przedstawione w AWA Jevtana dla 6 cykli (126 dni) – w niniejszym opracowaniu podano koszt 90 dni terapii lekiem Jevtana		

Warto zauważyć, że zgodnie z ChPL Zytiga i ChPL Jevtana leki te mają być podawane w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (10 mg na dobę). Dodatkowo, zgodnie z ChPL Jevtana jego podanie wiąże się z dodatkową premedykacją stosowaną w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości. Wskazano, że zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem produktu leczniczego Jevtana poprzez dożylną podanie następujących produktów leczniczych: lek przeciwhistaminowy, kortykosteroid oraz antagonistę receptora H₂. W AWA Jevtana wskazano również, że stosowanie kabazytakselu w porównaniu do octanu abirateronu wiąże się z dodatkowymi kosztami związanymi z profilaktyką G-CSF.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli terapii (90 dni) wynosi: ██████████ zł brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest kabazytaksel (produkt leczniczy Jevtana). Koszt 90 dni terapii tym lekiem wynosi: ██████████ zł (z RSS / bez RSS). Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę leku pochodzące z AWA Jevtana (OT.4331.42.2018).

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W opracowaniu Agencji nr OT.422.43.2019 (nr BIP: 117/2019) wskazano, że: „Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, pacjent wcześniej leczony octanem abirateronu nie może być zakwalifikowany do leczenia enzalutamidem. Potwierdzają to dane NFZ, zgodnie z którymi do października 2018 r., spośród 3498 pacjentów leczonych octanem abirateronu w ramach wspomnianego programu lekowego, tylko 1 pacjent leczony był także enzalutamidem (pismo znak: DGL.4550.2.2019 2019.389.PD z dn. 3.01.2019, AWA Jevtana OT.4331.42.2018). Powyższe ograniczenia wynikają z podobnego mechanizmu działania wspomnianych leków i związanego z tym występowania oporności krzyżowej, co znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej (Odpowiedź MZ interpelacja 22665). W związku z tym, wydaje się, że przypadki pacjentów, którzy podobnie jak pacjent z wniosku załączonego do zlecenia MZ, byłiby uprzednio leczeni octanem abirateronu, a następnie enzalutamidem, będą sporadyczne”.

Analogiczna sytuacja dotyczy aktualnie rozpatrywanego problemu decyzyjnego, w związku z czym w niniejszym opracowaniu również przyjęto, że przypadki pacjentów, którzy podobnie jak pacjent z wniosku załączonego do zlecenia MZ, byłiby uprzednio leczeni enzalutamidem, a następnie octanem abirateronu, będą sporadyczne.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Caffo 2015	Caffo O. et al., Clinical Outcomes of Castration-resistant Prostate Cancer Treatments Administered as Third or Fourth Line Following Failure of Docetaxel and Other Second-line Treatment: results of an Italian Multicentre Study, http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.014
Loriot 2013	Loriot Y. et al., Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100), <i>Annals of Oncology</i> 24: 1807–1812, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt136
Maines 2015	Maines F. et al., Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.07.013
Noonan 2013	Noonan K.L. et al., Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamid, <i>Annals of Oncology</i> 24: 1802–1807, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt138

Rekomendacje kliniczne

EAU / EANM / ESTRO / ESUR / SIOG	Mottet N. (Chair) et al., EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2020
ESMO	Parker C. et al., Prostate cancer: ESMO Clinical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011
NCCN	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Prostate Cancer, Version 2.2020 – May 21, 2020, NCCN.org
PTOK	Stelmach A. et al., Nowotwory układu moczowo-płciowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
PTU	Heidenreich A. (chairman) et al., European Association of Urology, Guidelines on Prostate Cancer, Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza, Opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, konsultacja merytoryczna: Demkow T. i in., Polskie Towarzystwo Urologiczne, Warszawa 2011

Pozostałe publikacje

ChPL Jevtana	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jevtana (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 09.10.2019)
ChPL Zytiga	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 23.07.2020)
Lombard 2018	Lombard A.P. et al., Intra vs Inter Cross-Resistance Determines Treatment Sequence between Taxane and AR-Targeting Therapies in Advanced Prostate Cancer, <i>Mol Cancer Ther</i> . 2018 October ; 17(10): 2197–2205. doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-1269
Opinia 28/2019	Opinia nr 28/2019 z dnia 28 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD-10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (nr w BIP: 49/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5951-49-2019-zlc
Opinia 50/2019	Opinia nr 50/2019 z dnia 27 czerwca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (nr w BIP: 117/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6096-117-2019-zlc
ORP 183/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 183/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa (nr w BIP: 117/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6096-117-2019-zlc

ORP 80/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 80/2019 z dnia 25 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61) (nr w BIP: 49/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5951-49-2019-zlc
OT.422.24.2019	Opracowanie: Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61) (nr w BIP: 49/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5951-49-2019-zlc
OT.422.43.2019	Opracowanie: Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u pacjentów po leczeniu abirateronem, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa (nr w BIP: 117/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6096-117-2019-zlc
OT.422.65.2020	Opracowanie: Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia (nr w BIP: 132/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6792-132-2020-zlc
OT.4331.42.2018	AWA: Wniosek o objęcie refundacją leku Jevtana (kabazytaksel) we wskazaniu: Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) (nr w BIP: 210/2018) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5790-210-2018-zlc
RPA 51/2013	Rekomendacja nr 51/2013 z dnia 13 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia 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)” (nr w BIP 113/2012) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=481
Shore 2017	Shore N. et al., Predicting Response and Recognizing Resistance: Improving Outcomes in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer, Review Article Volume 109, P6-18, November 01, 2017, DOI: https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.04.062
SRP 71/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2013 z dnia 13 maja 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku 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) (nr w BIP 113/2012) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=481

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.10.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search: #3 AND #10 AND #11 AND #12 AND #13 Filters: English, Polish, Humans	225
#16	Search: #3 AND #10 AND #11 AND #12 AND #13 Filters: English, Polish	326
#15	Search: #3 AND #10 AND #11 AND #12 AND #13 Filters: English	326
#14	Search: #3 AND #10 AND #11 AND #12 AND #13	359
#13	Search: docetaxel	16 893
#12	Search: enzalutamid*	1 888
#11	Search: metastatic[Title/Abstract] OR metastase[Title/Abstract] OR metastases[Title/Abstract] OR metastasis[Title/Abstract] OR spread*[Title/Abstract]	702 340
#10	Search: #4 OR #9	181 876
#9	Search: #5 AND #8	163 351
#8	Search: #6 OR #7	3 326 813
#7	Search: adenocarcinoma [MeSH]	382 477
#6	Search: Neoplasm[Title/Abstract] OR neoplasms[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR tumours[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR cancers[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR carcinomas[Title/Abstract] OR adenocarcinomas[Title/Abstract] OR adenoma[Title/Abstract] OR adenomas[Title/Abstract] OR granular Cell[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR Tubular[Title/Abstract] OR cribriform[Title/Abstract]	3 281 816
#5	Search: Prostate[Title/Abstract] OR Prostatic[Title/Abstract]	209 016
#4	Search: Prostatic Neoplasms [MeSH]	129 229
#3	Search: #1 or #2	2 210
#2	Search: abiraterone acetate[Title/Abstract] OR abirateron*[Title/Abstract] OR zytiga[Title/Abstract]	2 155
#1	Search: Abiraterone Acetate [MeSH]	464