

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



**DAROLUTAMID (NUBEQA) W LECZENIU OPORNEGO NA
KASTRACJĘ NIEPRZERZUTOWEGO RAKA GRUCZOŁU
KROKOWEGO, Z DUŻYM RYZYKIEM WYSTĄPIENIA
PRZERZUTÓW**



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 17 czerwca 2020 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

nadzorowanie prac, opis problemu zdrowotnego, analiza wytycznych, uzasadnienie wyboru komparatorów, definiowanie problemu decyzyjnego, formułowanie treści analizy

[REDACTED]

opis charakterystyk interwencji i komparatorów, statusu refundacyjnego i rekomendacji finansowych

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Nazwa firmy

Bayer Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja	9
2.2. Epidemiologia.....	10
2.3. Etiopatogeneza	13
2.4. Rozpoznanie	13
2.5. Klasyfikacja i ocena zaawansowania	15
2.6. Stany kliniczne raka gruczołu krokowego.....	17
2.7. Obraz kliniczny.....	18
2.8. Rokowanie i przebieg naturalny	19
2.9. Leczenie	20
3. ANALIZA WYTYCZNYCH	22
3.1. Wytyczne polskie	23
3.1.1. PTOK 2013	23
3.2. Wytyczne zagraniczne	23
3.2.1. EAU / EANM / ESTRO / ESUR / SIOG 2020	23
3.2.2. NCCN 2020.....	24
3.2.3. APCCC 2019	25
3.2.4. CUA/CUOG 2019.....	25
3.2.5. AUA 2018.....	26
3.3. Podsumowanie zaleceń	26
4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	27
4.1. Darolutamid	27
5. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	30
5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	30
5.2. Rekomendacje finansowe	35
5.3. Projekt programu lekowego dla DAR.....	36
Kryteria kwalifikacji	36
Określenie czasu leczenia w programie	36

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	37
Kryteria wyłączenia z programu.....	37
Schemat dawkowania leku w programie	37
6. DOSTĘPNOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	39
7. ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY PRZEŻYCIEM WOLNYM OD PRZERZUTÓW (MFS) A PRZEŻYCIEM CAŁKOWITYM (OS)	41
8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORA.....	44
9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	46
9.1. Populacja	46
9.2. Interwencja.....	46
9.3. Komparatory.....	46
9.4. Punkty końcowe	46
9.5. Metodyka.....	47
10. BIBLIOGRAFIA	49
11. SPIS TABEL	53
12. SPIS WYKRESÓW	54
13. SPIS RYSUNKÓW	55
ANEKS A. CHARAKTERYSTYKA KOMPARATORÓW	56
13.1. Apalutamid	56
13.2. Goserelina.....	58
13.3. Leuprorelina	62
13.4. Tryptorelina	67
13.5. Degareliks	70
13.6. Kastracja chirurgiczna.....	73
ANEKS B. WYKAZ LEKÓW REFUNDOWANYCH WE WNIOSKOWANYM WSKAZANIU W RAMACH CHEMIOTERAPII.....	74

Indeks skrótów

ADT	Terapia deprywacji androgenów (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
APCCC	Konsensus Konferencji Zaawansowanego Raka Prostaty (<i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</i>)
AR	Receptor androgenowy (<i>Androgen Receptor</i>)
AUA	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (<i>American Urological Association</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CI95%	95% przedział ufności (<i>95% Confidence Interval</i>)
CRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (<i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
CUA/CUOG	Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne / Kanadyjska Urologiczna Grupa Onkologiczna (<i>Canadian Urological Association / Canadian Urologic Oncology Group</i>)
DAR	Darolutamid
DRE	Badanie przezodbytnicze (<i>Digital Rectal Exam</i>)
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (<i>European Association of Urology</i>)
ENZ	Enzalutamid
fPSA	Wolny PSA (frakcja PSA niezwiązana z białkami) (<i>free Prostate Specific Antigen</i>)
GnRH	Gonadoliberyna (<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)

HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (<i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i>)
mCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (<i>metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
MFS	Przeżycie wolne od przerzutów (<i>Metastasis Free Survival</i>)
NCCN	Narodowa Kompleksowa Sieć Nowotorowa (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
nmCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (<i>non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCWG	Grupa Robocza ds. Raka Prostaty (<i>Prostate Cancer Workin Group</i>)
PLC	Placebo
PSA	Antygen swoisty dla prostaty (<i>Prostate Specific Antigen</i>)
PSADT	Czas podwojenia antygenu swoistego dla prostaty (<i>Prostate Specific Antigen Doubling Time</i>)
pTNM	Ocena stopnia zaawansowania TNM opierająca się na histopatologicznej ocenie tkanki po radykalnym zabiegu operacyjnym (<i>pathological TNM – Tumor, Nodus, Metastases</i>)
RCT	Randomizowane badanie kontrolne (<i>Randomized Controlled Trials</i>)
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real World Data</i>)

SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów opisująca wielkość guza pierwotnego (T), stan regionalnych węzłów chłonnych (N), brak/obecność przerzutów odległych (M) (<i>Tumor, Nodus, Metastases</i>)
TRUS	Przezodbytnicze badanie ultrasonograficzne (<i>Transrectal Ultrasound</i>)
Odstęp QT	Fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie terapii z wykorzystaniem darolutamidu (DAR, preparat Nubeqa) dodanego do terapii deprivacji androgenów (ADT) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC, ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów w ramach programu lekowego (PL) B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.

Kod ICD-10 C61 – rak gruczołu krokowego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego DAR oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania DAR oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie,
6. wstępną analizę dostępności doniesień naukowych dla ocenianej interwencji oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać DAR w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie DAR ze środków publicznych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

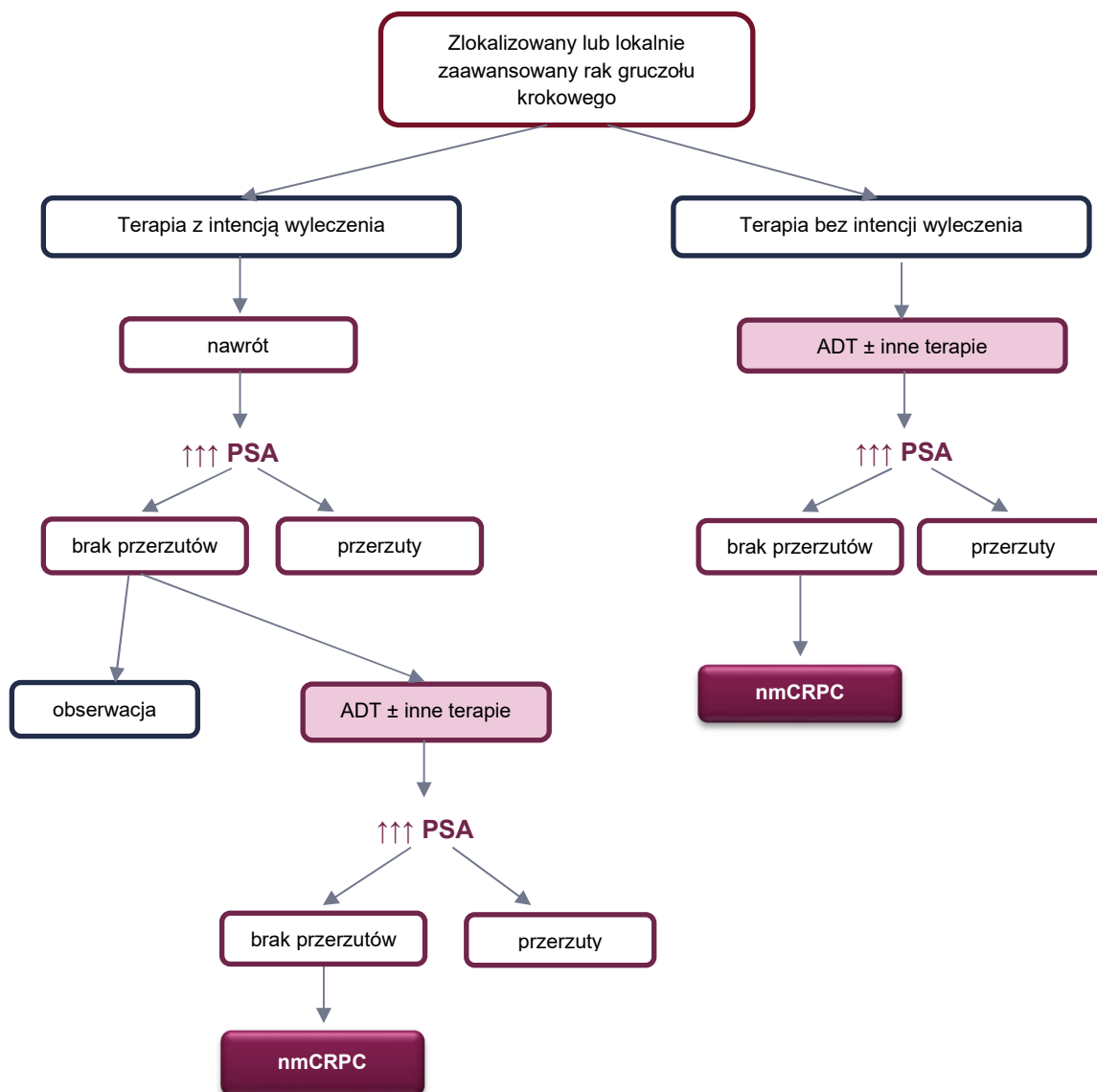
Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów. Stanowi również jedną z najczęstszych przyczyn zgonów wśród mężczyzn [1]. U większości pacjentów rak ten jest wrażliwy na terapię deprywacji androgenowej (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*), która może być realizowana w postaci kastracji farmakologicznej lub chirurgicznej. Z biegiem czasu, pomimo stosowania ADT, u części mężczyzn rozwija się oporność na kastrację, która na wczesnych etapach manifestuje się podwyższonym stężeniem antygenu specyficznego dla prostaty (PSA). Chorobę tę określa się **opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*)**. U części mężczyzn podwyższone stężenie PSA początkowo występuje bez dowodów na obecność przerzutów, nowotwór określa się wtedy jako **nieprzerzutowy CRPC (nmCRPC) lub M0 CRPC** [2, 3]. Schemat przedstawiający rozwój choroby do stanu klinicznego nmCRPC zaprezentowano na rysunku poniżej (Rysunek 1).

Diagnoza nmCRPC wymaga kastracyjnego poziomu testosteronu w surowicy – poniżej 50 ng/dl (<1,7 nmol/l) po chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji oraz braku dowodów na przerzuty odległe [4, 5]. Szczegółowe kryteria diagnostyczne przyjęte przez różne organizacje i towarzystwa przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Kryteria diagnostyczne nmCRPC

Organizacja / towarzystwo	Kryteria diagnostyczne nmCRPC
Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3) [6] / American Urological Association (AUA) [4]	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost PSA ≥ 2 ng/ml i $\geq 25\%$ wobec wartości wyjściowej (nadir) • Wzrost PSA potwierdzony w drugim oznaczeniu przeprowadzonym po ≥ 3 tygodniach • Kastracyjne stężenie testosteronu < 50 ng/dl • Brak wykrywalnej choroby w pierwotnym miejscu, w węzłach chłonnych poza miednicą w badaniu TK/MRI (dopuszcza się obecność węzłów chłonnych o średnicy $\leq 1,5$ cm w krótkiej osi miednicy), w kościach w obrazie radionuklidowej scyntygrafii lub w narządach trzewnych.
European Association of Urology (EAU) 2019 [5]	<ul style="list-style-type: none"> • Kastracyjne stężenie testosteronu < 50 ng/dl lub $< 1,7$ nmol/l • 3 kolejne wzrosty stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, prowadzące do wzrostu stężenia o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), ze stężeniem PSA wynoszącym ≥ 2 ng/ml • Brak dowodów na przerzuty kliniczne w badaniu obrazowym (scyntygrafia kości i TK)

Rysunek 1.
Rozwój raka gruczołu krokowego do stanu klinicznego nmCRPC



Źródło: Mateo 2019 [7]

2.2. Epidemiologia

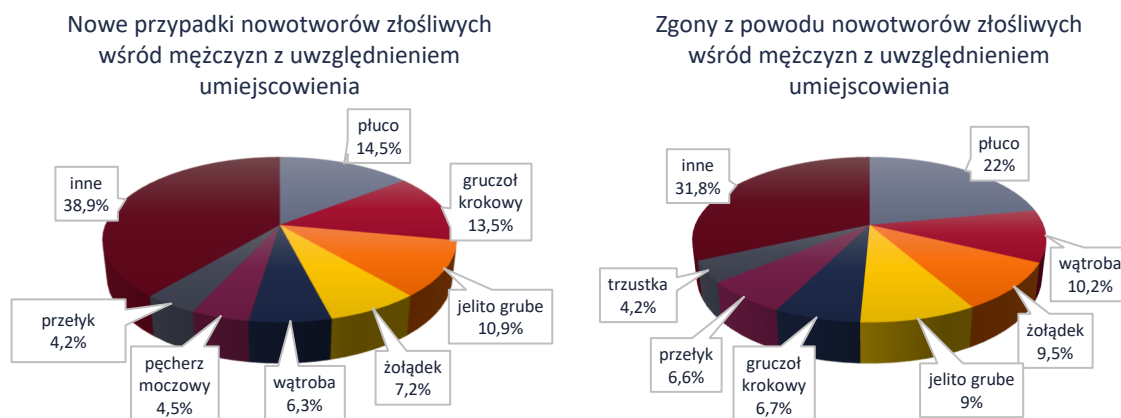
Dane światowe

Rak gruczołu krokowego jest drugim najczęściej występującym nowotworem złośliwym (po raku płuca) wśród mężczyzn na świecie. Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w 2018 r. szacunkowa liczba nowozdiagnozowanych osób z rakiem gruczołu krokowego wynosiła 1 276 106, stanowiąc tym samym 13,5% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych u mężczyzn. Szacunkowa liczba zgonów z powodu raka gruczołu krokowego wynosiła 358 989, co stanowiło 6,7% wszystkich zgonów spowodowanych rakiem u mężczyzn (Wykres 1). Częstość występowania raka gruczołu krokowego

jest wyższa w krajach wysoko rozwiniętych, w których średnia długość życia jest ogólnie wyższa niż w krajach rozwijających się [1].

Wykres 1.

Nowe przypadki i zgony wśród mężczyzn z powodu nowotworów złośliwych na świecie (GLOBOCAN 2018) [1]



Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania nmCRPC są ograniczone. W przeglądzie systematycznym Kirby 2011 uwzględniono 12 badań obejmujących łącznie 71 179 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z okresem obserwacji do 12 lat. Dane z 5 badań wskazują, że w ciągu około 5 lat od zdiagnozowania raka gruczołu krokowego u 10–20% chorych rozwinię się oporność na kastrację. Spośród nich, w chwili zdiagnozowania CRPC, jedynie około 16% nie będzie miało dowodów na przerzuty do kości, a więc będzie odpowiadało docelowej populacji – nmCRPC. Dodatkowo dane wskazują, że u 33% pacjentów z nmCRPC w ciągu 2 lat rozwiną się przerzuty [8].

W innej pracy (Leiden 2013) przedstawiono wyniki analizy bazującej na modelu wykorzystującym dane z rejestrów raka stercza z 28 krajów na świecie i danych literaturowych. Zgodnie z opracowanym modelem szacunkowe odsetki pacjentów ze stwierdzonym nmCRPC na świecie wahają się w przedziale od 2 do 8% populacji z rakiem gruczołu krokowego, w tym 7% w krajach europejskich [9].

Za niezależny czynnik ryzyka rozwoju przerzutów odległych u pacjentów z nmCRPC uznaje się krótki czas podwojenia PSA (PSADT), który związany jest z krótszym czasem do wystąpienia przerzutów do kości i przeżyciem całkowitym (Rozdz. 2.8) [10–12]. W badaniach klinicznych dla nmCRPC za wysokie ryzyko przerzutów uznaje się PSADT ≤ 10 miesięcy [13, 14]. W pracy Hernandez 2015 uwzględniającej 1188 pacjentów ze zdiagnozowanym nmCRPC leczonych ADT, u 60% stwierdzono wysokie ryzyko przerzutów zdefiniowane jako PSADT < 8 miesięcy, PSADT ≤ 10 miesięcy stwierdzono u 65% chorych [15]. Z kolei w innej pracy, spośród 393 pacjentów z nmCRPC, dla których dostępne były wyniki, 38% charakteryzowało się wysokim ryzykiem przerzutów, definiowanym jako PSADT ≤ 10 miesięcy (Tabela 2) [16].

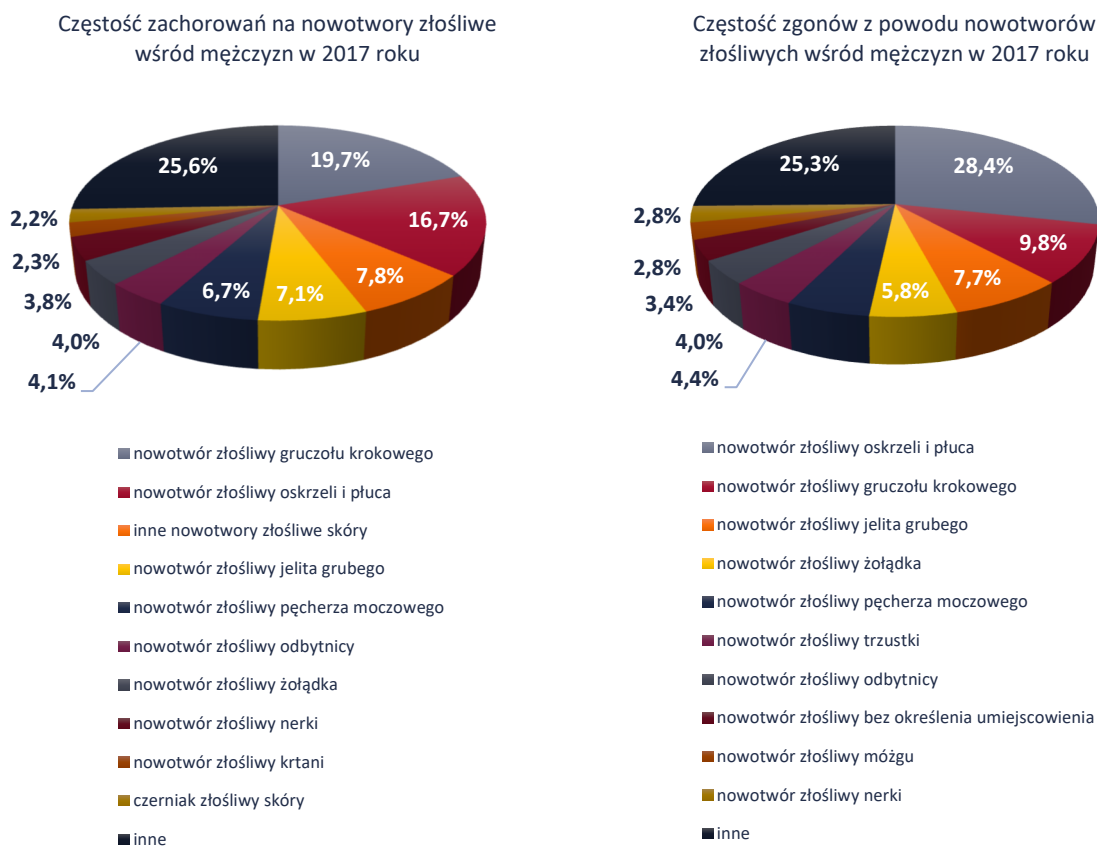
Tabela 2.
Odsetek pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów

Badanie	Populacja	Definicja wysokiego ryzyka rozwoju przerzutów	Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem przerzutów
Hernandez 2015 [15]	1188 pacjentów ze zdiagnozowanym nmCRPC leczonych ADT	PSADT <8 miesięcy	60%
		PSADT ≤10 miesięcy	65%
Saad 2018 [16]	393 pacjentów z nmCRPC	PSADT ≤10 miesięcy	38,2%

Dane polskie

W Polsce, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2017 roku raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) zdiagnozowano u 16 253 osób, standaryzowany współczynnik (populacja europejska) wynosił 30,26 na 100 tys. osób (71,7 na 100 tys. mężczyzn). W tym samym roku z powodu raka prostaty zmarło 5365 pacjentów (8,74 na 100 tys. osób, 23,6 na 100 tys. mężczyzn). Rak gruczołu krokowego był najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn, stanowiąc blisko 20% wszystkich nowotworów oraz drugą co do częstości przyczyną zgonu wśród mężczyzn ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym (Wykres 2) [17].

Wykres 2.
Częstość zachorowań i zgonów z powodu nowotworów wśród mężczyzn w 2017 roku w Polsce (dane KRN) [17]



Nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia), ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej dla DAR. Szczegółowe obliczenia dotyczące wielkości populacji docelowej przedstawiono w ramach analizy wpływu na budżet (BIA), stanowiącej integralną część niniejszego opracowania HTA [18].

2.3. Etiopatogeneza

Etiologia raka gruczołu krokowego nie jest do końca poznana. Głównym czynnikiem ryzyka raka gruczołu krokowego jest wiek. Rak ten rzadko występuje u mężczyzn w wieku poniżej 40 lat, natomiast ryzyko zachorowania wzrasta znacznie u osób powyżej 50. roku życia, osiągając wartość szczytową wśród mężczyzn w wieku 65–74 lat [3, 19].

Do innych istotnych czynników przyczyniających się do rozwoju choroby należą uwarunkowania genetyczne. Obserwuje się kilkukrotnie większe ryzyko zachorowania u mężczyzn, których krewni 1. stopnia chorowali, bądź chorują na ten nowotwór. Również niektóre mutacje genowe (np. *BRCA1*, *BRCA2*) mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór, dotyczą one jednak niewielkiego odsetka przypadków [3, 19].

Rak gruczołu krokowego rozwija się częściej u mężczyzn rasy czarnej i pojawia się u nich w młodszym wieku. Z kolei u osób pochodzenia azjatyckiego i Latynosów występowanie tego nowotworu jest rzadsze niż u osób rasy białej niełatynoskiej. Przyczyny różnic rasowych i etnicznych nie są do końca poznane [3, 19].

Inne czynniki, takie jak dieta, poziom hormonów płciowych, czy otyłość były badane pod kątem wpływu na rozwój raka gruczołu krokowego. Mogą one mieć pewien wpływ na rozwój nowotworu, jednakże ich rola wydaje się być ograniczona [19].

2.4. Rozpoznanie

W celu rozpoznania raka gruczołu krokowego wykonuje się następujące badania diagnostyczne:

- badanie *per rectum* – ang. *digital rectal exam* (DRE),
- określenie stężenia PSA w surowicy,
- ultrasonografię przezodbytniczą (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*),
- biopsję stercza,
- badania obrazowe przy podejrzeniu zaawansowania miejscowego lub rozsiewu.

Pierwszym najczęściej wykonywanym badaniem u mężczyzn z podejrzeniem raka gruczołu krokowego jest badanie palpacyjne przez odbytnicę (DRE). Większość raków stercza rozwija się w strefie obwodowej gruczołu krokowego, dzięki czemu można je wykryć za pomocą DRE. Metoda ta

umożliwia wykrycie zmian o objętości większej niż 0,2 ml. Uważa się jednak, że wartość diagnostyczna badania jest ograniczona i w dużej mierze zależna od doświadczenia lekarza [20].

Do podstawowych badań diagnostycznych raka stercza należy określenie stężenia PSA w surowicy. PSA jest białkiem wytwarzanym przez komórki gruczołu krokowego, odpowiedzialnym za utrzymanie płynnej postaci nasienia. Marker ten nie jest swoisty dla raka gruczołu krokowego, jego zwiększone stężenie obserwuje się również w łagodnych przerostach gruczołu, czy przy zapaleniu stercza. Niemniej jako niezależna zmienna, PSA jest lepszym predykatorem raka prostaty niż DRE lub przezodbytnicze badanie ultrasonograficzne (TRUS) [5, 21].

Prawidłowe stężenie PSA zwykle mieści się w granicach 0–4 ng/ml. W większości przypadków raka stercza stężenie PSA jest zwiększone. Nie ma jednak jednoznacznie przyjętych zakresów norm stężenia PSA w surowicy. Dawniej za prawidłowe wartości uznawano $PSA \leq 4$ ng/ml [2]. Niemniej poziom PSA we krwi poniżej 4 ng/ml nie wyklucza możliwości występowania raka (Tabela 3) [22]. W rutynowej praktyce oznacza się stężenie całkowitego PSA, wolnego PSA (fPSA), tj. frakcji niezwiązanej z białkami oraz stosunek fPSA do PSA [5, 21].

Tabela 3.
Ryzyko obecności raka gruczołu krokowego przy niskich stężeniach PSA [22]

Stężenie PSA [ng/ml]	Ryzyko obecności raka gruczołu krokowego
0–0,5	6,6%
0,6–1,0	10,1%
1,1–2,0	17,0%
3,1–4,0	26,9%

Nieprawidłowy wynik badania DRE lub podwyższone stężenie PSA są wskazaniem do pogłębionej diagnostyki. Najczęściej wykonywane badanie obrazowe gruczołu krokowego stanowi ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS). TRUS umożliwia uwidocznienie granic i struktury wewnętrznej gruczołu krokowego. Niemniej wartość TRUS w wykrywaniu raka i określaniu stopnia zaawansowania jest ograniczona. TRUS umożliwia natomiast pomiar objętości gruczołu i jest wykorzystywana jako pomoc w precyzyjnym ustaleniu miejsca pobrania wycinka tkanki za pomocą biopsji przezodbytnicznej [2, 5].

Ostateczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego dokonuje się na podstawie wyniku badania cytologicznego lub histologicznego uzyskanego poprzez biopsję. Biopsja może być wykonywana przezodbytniczo lub przezpowłokowo. Złotym standardem jest badanie histologiczne wycinków pobranych w wielomiejscowej biopsji rdzeniowej (gruboigłowej) pod kontrolą TRUS. Rzadziej wycinek pobiera się operacyjnie. Na podstawie obrazu mikroskopowego można ocenić stopień złośliwości histopatologicznej raka z zastosowaniem skali Gleasona (Rozdz. 2.5) [2, 5].

Poza oceną narządu (oceną miejscową) przeprowadza się ocenę zaawansowania regionalnego i systemowego. Najczęściej wykorzystywanym badaniem jest tomografia komputerowa (TK) miednicy

i jamy brzusznej, rzadziej obrazowanie rezonansem magnetycznym (MRI). Za pomocą tych badań możliwa jest precyzyjna ocena węzłów chłonnych, narządów jamy brzusznej, kości miednicy oraz części kości kręgosłupa. Często u chorych na raka gruczołu krokowego wykonywana jest scyntygrafia układu kostnego ze względu na dużą skłonność tego nowotworu do przerzutowania do układu kostnego [3].

2.5. Klasyfikacja i ocena zaawansowania

Do oceny stopnia zaawansowania choroby, podobnie jak w przypadku większości nowotworów litych, wykorzystuje się klasyfikację TNM (Tabela 4), która uwzględnia zaawansowanie guza pierwotnego (T), obecność i rozległość przerzutów do węzłów chłonnych (N) oraz obecność przerzutów odległych (M). Ocena stopnia zaawansowania może opierać się również na histopatologicznej ocenie tkanki po radykalnym zabiegu operacyjnym, określa się ją wówczas pTNM. Klasyfikacja pTNM w dużej mierze odzwierciedla kliniczną TNM [5].

Tabela 4.
Klasyfikacja TNM według UICC (8. edycja z 2017 r.) [5]

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Nie można określić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, nie wykazują go badania obrazowe
T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego; stanowi $\leq 5\%$ wyciętej tkanki stercza
T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego; stanowi $> 5\%$ wyciętej tkanki stercza
T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej z jednego lub obu płatów gruczołu (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz wyczuwalny i ograniczony do stercza
T2a	Guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata stercza
T2b	Guz zajmuje ponad połowę jednego płata stercza, ale nie zajmuje obu płatów
T2c	Guz zajmuje oba płaty stercza
T3	Guz nacieka poza torebkę stercza
T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jedno- lub obustronne)
T3b	Guz nacieka pęcherzyk(-i) nasienny(-e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka struktury sąsiadujące, inne niż pęcherzyki nasienne (zwieracz zewnętrzny odbytu, mięsień dźwigacz odbytu, pęcherz lub ścianę miednicy)
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych (nie pobierano wycinków z regionalnych węzłów chłonnych do badania histopatologicznego)
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut(-y) w regionalnych węzłach chłonnych

Cecha	Definicja
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny(-e) przerzut(-y) odległy(-e)
M1a	Przerzut(-y) w 1 lub w wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzuty do kości
M1c	Przerzuty odległe z towarzyszącymi przerzutami w kościach lub bez takich przerzutów

W celu precyzyjnego ustalenia stopnia złośliwości mikroskopowej raka gruczołu krokowego stosuje się skalę Gleasona. Określa ona stopień zróżnicowania komórek nowotworowych wyrażony w skali od 1 do 5, gdzie 1 oznacza nowotwór jednolity o niskiej złośliwości i budowie zbliżonej do prawidłowej tkanki gruczołu (o najbardziej korzystnym rokowaniu), a 5 oznacza nowotwór o wysokiej złośliwości i zdolności dawania przerzutów (o złym rokowaniu). Obraz mikroskopowy raka jest zwykle niejednorodny, obserwuje się obszary o zróżnicowanym wyglądzie komórek i architekturze tkanki. Ze względu, iż guzy często składają się z komórek o różnych stopniach zróżnicowania, dla każdego pacjenta przypisuje się dwa stopnie. Pierwszy stopień podaje się w celu opisu komórek, które składają się na największy obszar guza, a stopień drugi opisuje komórki dla drugiego pod względem wielkości obszaru. Przykładowo, jeśli guz został opisany jako 3 + 4 = 7 oznacza to, że największa część guza ma stopień 3, a kolejna pod względem wielkości część ma stopień 4. Zwykle wynik w skali Gleasona mieści się w zakresie 6–10 (Tabela 5) [23].

Tabela 5.
Grupy rokownicze według skali Gleasona [23, 24]

Grupa	Wynik Gleason		Ryzyko
I	≤6	≤3+3	Niskie
II	7	3+4	Umiarkowane korzystne
III	7	4+3	Umiarkowane niekorzystne
IV	8	4+4 3+5 5+3	Wysokie
V	9–10	4+5 5+4 5+5	Wysokie

Poniżej przedstawiono klasyfikację grup prognostycznych uwzględniającą stopień zaawansowania TNM, stężenie PSA w surowicy oraz wskaźnik Gleasona (Tabela 6).

Tabela 6.
Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona

Grupa	T	N	M	PSA [ng/ml]	Wskaźnik Gleasona
I	1a–c	0	0	<10	≤6
	2a	0	0	<10	≤6
IIA	1a–c	0	0	<20	7
	1a–c	0	0	≥10 i <20	≤6
	2a, b	0	0	<20	≤7
IIB	2c	0	0	Każde	Każdy
	1–2	0	0	≥20	Każdy
	1–2	0	0	Każde	≥8
III	3a, b	0	0	Każde	Każdy
	4	0	0	Każde	Każdy
IV	Każde	1	0	Każde	Każdy
	Każde	Każde	1	Każde	Każdy

2.6. Stany kliniczne raka gruczołu krokowego

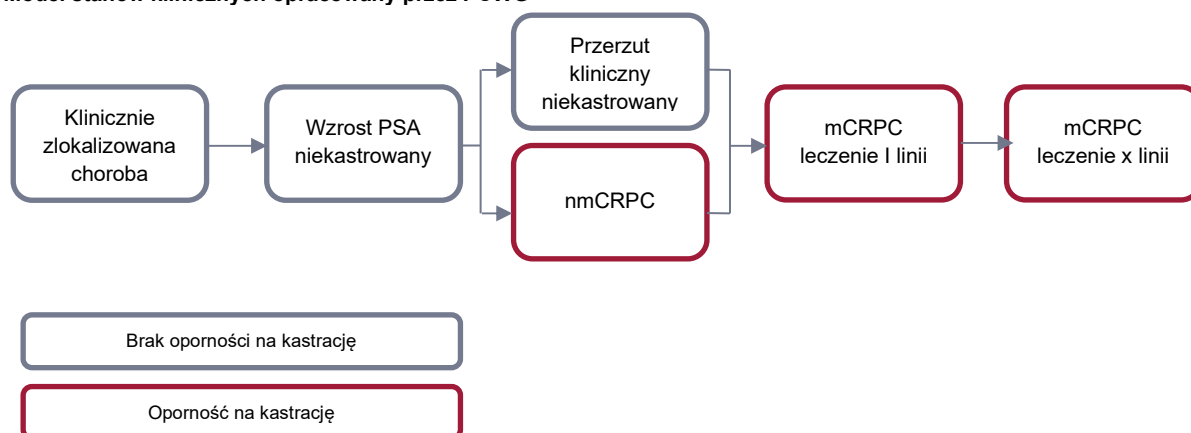
Grupa Robocza ds. Raka Gruczołu Krokowego (PCWG) opracowała model stanów klinicznych raka prostaty, ukierunkowany na zapewnienie właściwego postępowania klinicznego oraz rozwoju nowych technologii terapeutycznych. Podział na stany kliniczne uwzględnia stopień zaawansowania pierwotnego guza, obecność lub brak odległej choroby w badaniach obrazowych (obecność/brak przerzutów), poziom testosteronu (oporność/brak oporności na kastrację) oraz wcześniejsze stosowanie chemioterapii (Tabela 7; Wykres 2) [6, 25, 26].

Tabela 7.
Model stanów klinicznych opracowany przez PCWG [25]

Stan kliniczny	Definicja
Zlokalizowany rak gruczołu krokowego (nieprzerzutowy)	
Nowo zdiagnozowany – zlokalizowana choroba	Nowo zdiagnozowany, zlokalizowany do gruczołu krokowego
Nowo zdiagnozowany – lokalnie zaawansowana choroba	Nowo zdiagnozowany, lokalnie zaawansowany guz „wysokiego ryzyka”, który wychodzi poza torebkę prostaty (naciekanie sąsiednich struktur i zajęcie sąsiadujących węzłów chłonnych, bez odległych przerzutów)
Rosnący PSA – niepowodzenie biochemiczne po operacji/naświetlaniu	Wrażliwy na kastrację nieprzerzutowy rak prostaty, choroba niewykrywalna w obrazie radiograficznym
nmCRPC	

Stan kliniczny	Definicja
Rosnący PSA – niepowodzenie biochemiczne po terapii ADT	Pacjenci z progresją biochemiczną po terapii miejscowej lub nowo zdiagnozowani z miejscowo zaawansowaną chorobą, którzy poddani zostali terapii hormonalnej i wystąpiła u nich progresja biochemiczna pomimo kastracyjnych poziomów testosteronu (<50 ng/dl) bez wykrywalnej choroby w badaniach obrazowych (scyntygrafia kości, TK, MRI)
Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego	
Nowo zdiagnozowany – choroba przerzutowa	Choroba przerzutowa wykrywalna w badaniach obrazowych (scyntygrafia kości, TK, MRI) w chwili diagnozy. Pacjenci nie otrzymali lub nadal reagują na pierwotną terapię ADT
Przerzutowy CRPC (mCRPC)	
Bezobjawowy / minimalnie objawowy mCRPC	Pacjenci bez objawów lub z minimalnymi objawami (np. zgłaszanie bólu) nieleczeni wcześniej chemioterapią lub brak progresji podczas leczenia chemioterapią lub inną zarejestrowaną terapią.
Objawowy mCRPC	Pacjenci z mCRPC doświadczający umiarkowanych do ciężkich objawów, z progresją na inhibitory biosyntezy androgenowej i/lub inhibitor sygnałowy receptora androgenowego i nie otrzymali lub nie mieli progresji podczas leczenia chemioterapią.
mCRPC z progresją w trakcie/po pierwszej linii chemioterapii	Pacjenci z chorobą przerzutową po niepowodzeniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.

Rysunek 2.
Model stanów klinicznych opracowany przez PCWG



Źródło: Scher 2016 [6]

2.7. Obraz kliniczny

Rak stercza we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie wywołuje objawów klinicznych. Niekiedy u chorych występują objawy ze strony układu moczowego będące następstwem rozrostu stercza, takie jak częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, wąski strumień moczu, uczucie niepełnego wypróżnienia, sporadycznie występuje krwinkomocz. Często pierwsze objawy związane są z wystąpieniem przerzutów do kości, przejawiające się w postaci bólu kostnego [2, 3].

Podobnie jak u pacjentów ze zlokalizowanym rakiem, u większości pacjentów z nmCRPC nie występują, bądź występują minimalne objawy chorobowe, aż do momentu progresji do stadium przerzutowego (mCRPC) [6, 25, 26].

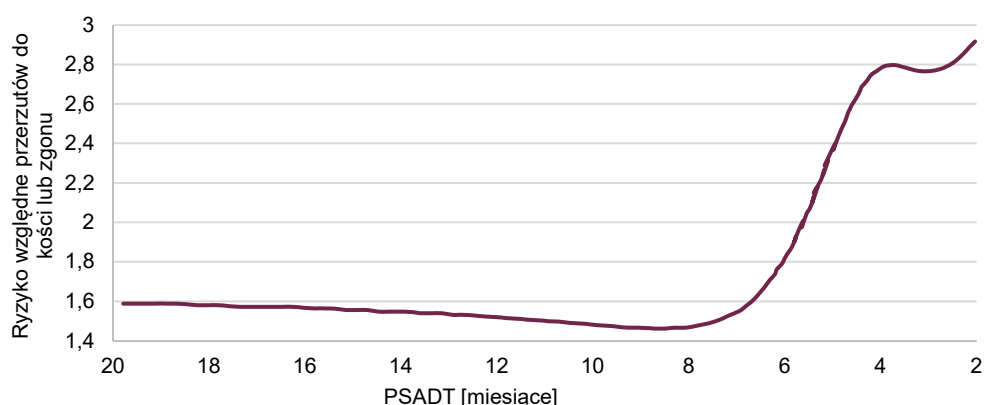
2.8. Rokowanie i przebieg naturalny

Pacjenci z nmCRPC reprezentują heterogeniczną populację o bardzo zmiennych wskaźnikach progresji i przeżycia. U niektórych osób choroba charakteryzuje się powolnym przebiegiem, ale u części progresja może następować bardzo szybko. Szacuje się, że u około jednej trzeciej pacjentów z nmCRPC w ciągu 2 lat dojdzie do rozwoju przerzutów odległych [8, 11].

Do czynników wpływających na szybki rozwój przerzutów należą wysokie wyjściowe stężenie PSA, prędkość wzrostu PSA oraz PSADT. Zależność pomiędzy wyjściowym stężeniem PSA, PSADT a przeżyciem wolnym od progresji i przeżyciem całkowitym oceniana była w analizie eksploracyjnej z badania Smith 2013 [27] porównującego skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu z placebo u 1432 pacjentów z nmCRPC. Wyniki badania wskazują, że w grupie placebo krótszy PSADT związany był z krótszym czasem do wystąpienia przerzutów do kości lub zgonu (Wykres 3). W porównaniu z całą populacją z ramienia placebo, w podgrupie $PSADT \leq 10$ miesięcy stwierdzono skrócenie czasu do wystąpienia przerzutów do kości lub zgonu o około 3 miesiące, a u pacjentów z $PSADT \leq 6$ miesięcy czas ten był krótszy o około 7 miesięcy. Podobnie przeżycie całkowite było krótsze u pacjentów z krótszym PSADT w stosunku do całej populacji z grupy placebo [27].

Wykres 3.

Ryzyko względne wystąpienia przerzutów do kości lub zgonu w zależności od PSADT [27]



Podobną zależność obserwowano w retrospektywnym badaniu Saad 2018, w którym uwzględniono 393 pacjentów z nmCRPC. Wykazano, że chorzy z $PSADT \leq 10$ miesięcy mieli istotnie krótszy czas do wystąpienia przerzutu w porównaniu z pacjentami z $PSADT > 10$ miesięcy (15,2 vs 30,5 miesiąca; $p < 0,0001$). Podobnie mediana OS była znacząco krótsza u pacjentów z $PSADT \leq 10$ miesięcy w stosunku do chorych z dłuższym PSADT (36,0 vs 57,6 miesięcy; $p = 0,0092$) [16].

W przypadku rozwoju przerzutów prognozy pacjentów są bardzo złe, 3-letnie OS obserwuje się u około 50% pacjentów leczonych najlepszą dostępną terapią [28].

2.9. Leczenie

Podstawą leczenia raka prostaty z intencją wyleczenia jest chirurgiczne usunięcie zajętego chorobą gruczołu krokowego (prostatektomia) i/lub radioterapia. Pomimo wysokich wskaźników wyleczenia w przypadku stosowania wspomnianych terapii, u części pacjentów nastąpi nawrót choroby. W latach 40 ubiegłego wieku Higinis i Hopkins udowodnili, że rak gruczołu krokowego jest zależny od androgenów. Od tego czasu terapia hormonalna stała się złotym standardem leczenia zaawansowanego raka prostaty, przy czym może być ona realizowana za pomocą:

- ablacji androgenowej (ADT) polegającej na zablokowaniu wytwarzania testosteronu w jądrach,
- blokady receptora androgenowego (AR) w wyniku zastosowania antyandrogenów.

Terapia ADT może przybrać formę chirurgicznego wycięcia jąder (orchidektomia) lub kastracji farmakologicznej. Pomimo wysokiej skuteczności na pierwszą formę terapii decyduje się nieznaczny odsetek mężczyzn. Farmakologiczna ADT opiera się na stosowaniu agonistów/analogów gonadoliberyny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), czyli hormonu uwalniającego luteotropinę (LHRH, *lutinizing-hormone-releasing hormone*) lub antagonistów LHRH. Do pierwszej grupy należą: goserelina, leuproleina i tryptorelina, natomiast drugą grupę stanowią – degareliks i abareliks. Z kolei blokada AR może być osiągnięta za pomocą antyandrogenów steroidowych (octan cyproteronu) lub niesteroidowych (flutamid, bicalutamid, nilutamid). U większości pacjentów w pierwszej kolejności stosuje się wyłącznie ADT. Skojarzenie ADT z niesteroidowym antyandrogenem, określane jako maksymalna blokada androgenowa, związane jest ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych i pogorszeniem jakości życia bez wyraźnego wpływu na przeżycie całkowite. Z tego względu ten rodzaj terapii nie jest zalecany przez aktualne wytyczne praktyki klinicznej, z wyjątkiem krótkotrwałego podawania antyandrogenów w momencie rozpoczynania terapii analogami LHRH w celu zmniejszenia ryzyka zjawiska zaostrenia objawów, wynikającego z mechanizmu ich działania [5, 29].

U części pacjentów leczonych ADT rozwinię się oporność na kastrację [8, 30, 31]. Uważa się, że za proces ten odpowiadają dwa zachodzące na siebie podstawowe mechanizmy – zależne i niezależne od AR. W większości zidentyfikowanych mechanizmów prowadzących do rozwoju oporności na kastrację pośredniczy AR lub oś androgenowa. Obejmują one: amplifikację i nadekspresję AR, mutacje AR, mutacje koaktywatorów/korektorów, aktywację AR niezależną od androgenów, wewnątrznowotworową i alternatywną produkcję androgenów oraz występowanie wariantów AR. Do niezależnych od AR mechanizmów należy m.in. aktywacja szlaku sygnałowego czynnika wzrostu [32].

Częste przeprowadzanie oznaczeń stężenia PSA u mężczyzn leczonych ADT spowodowało, że progresję choroby (biochemiczną) można wykryć bardzo wcześnie, zanim jeszcze dojdzie do rozwoju przerzutów (progresja radiologiczna/kliniczna). Pacjenci z nmCRPC znajdują się w krytycznym okresie leczenia choroby, gdyż zastosowanie odpowiedniej terapii może zapobiec rozwojowi przerzutów

i progresji do mCRPC. Z tego względu u chorych z nmCRPC jednym z głównych celów terapeutycznych jest jak najdłuższe utrzymanie stanu klinicznego nmCRPC, w którym pacjent doświadcza minimalnych objawów choroby przy zachowaniu jak najkorzystniejszego profilu bezpieczeństwa terapii, w celu opóźnienia wystąpienia przerzutów. Do niedawna jedyną możliwością terapeutyczną u tych chorych było kontynuowanie ADT w połączeniu z aktywną obserwacją, a zmiana terapii następowała w chwili wystąpienia przerzutów. W ostatnich latach poznanie mechanizmów adaptacyjnych ADT doprowadziło do opracowania nowych cząsteczek – niesteroidowych antyandrogenów drugiej generacji, do których należą: darolutamid (DAR), apalutamid (APA) i enzalutamid (ENZ) (Tabela 8). Preparaty te dodane do standardowej ADT przyczyniają się do istotnego wydłużenia czasu do progresji [13, 14, 33]. Potencjał terapeutyczny leków z tej grupy został już dostrzeżony przez międzynarodowe towarzystwa i organizacje zajmujące się rakiem gruczołu krokowego. Najbardziej aktualne wytyczne praktyki klinicznej, opracowane przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU), Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (AUA) oraz National Comprehensive Cancer Network (NCCN), rekomendują ich stosowanie u pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT \leq 10 miesięcy) [5, 34]. Aktualnie w Polsce żaden ze wspomnianych leków nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanej populacji docelowej.

W momencie wystąpienia przerzutów stosuje się paliatywną chemioterapię (docetaksel w leczeniu pierwszej linii), leki hormonalne nowej generacji (octan abirateronu, ENZ, APA), dichlorek radu-223 i/lub radioterapię przerzutów, wszystkie wymienione terapie stosuje się w połączeniu z kontynuacją ADT [5].

Tabela 8.
Zarejestrowane leki z grupy antyandrogenów drugiej generacji

Lek (nazwa handlowa)	Wskazania rejestracyjne	Data rejestracji w nmCRPC w UE	Refundacja w Polsce
DAR (Nubeqa) [35]	<ul style="list-style-type: none"> nmCRPC u dorosłych mężczyzn z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów 	27/03/2020	NIE
APA (Erleada) [36]	<ul style="list-style-type: none"> nmCRPC u dorosłych mężczyzn z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów rak gruczołu krokowego z przerzutami, wrażliwy na hormony w skojarzeniu z ADT 	14/01/2019	NIE
ENZ (Xtandi) [37]	<ul style="list-style-type: none"> nmCRPC u dorosłych mężczyzn; mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia ADT, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana; mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby. 	23/10/2018	NIE

3. Analiza wytycznych

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z nmCRPC przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 5 aktualnych opracowań, opublikowanych po 2017 roku, zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym. Dokument przedstawiający zalecenia polskie został opublikowany w 2013 roku, jednakże z uwagi, iż nie zidentyfikowano aktualniejszych polskich rekomendacji, dokument ten również został uwzględniony (Tabela 9).

Zidentyfikowano ponadto aktualne wytyczne ESMO z 2019 roku [29], jednakże nie przedstawiono w nich zaleceń dotyczących terapii w populacji docelowej (nmCRPC), z tego względu nie zostały one uwzględnione w niniejszym dokumencie.

Tabela 9.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w xx

Nazwa towarzystwa/ organizacji	Data	Analizowany obszar	Ref.
Wytyczne polskie			
PTOK Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej	2013	Zalecenia dotyczące diagnostyki i terapii raka gruczołu krokowego	[2]
Wytyczne zagraniczne			
EAU / EANM / ESTRO / ESUR / SIOG European Association of Urology European Association of Nuclear Medicine European Society of Radiotherapy & Oncology European Society of Urogenital Radiology International Society of Geriatric Oncology	2020	Zalecenia dotyczące diagnostyki i terapii raka gruczołu krokowego	[5]
NCCN <i>National Comprehensive Cancer Network</i>	2020	Zalecenia dotyczące diagnostyki i terapii raka gruczołu krokowego	[34]
APCCC <i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</i>	2019	Konsensus panelu ekspertów klinicznych dotyczący leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego	[38]
CUA / CUOG <i>Canadian Urological Association / Canadian Uro Oncology Group</i>	2019	Postępowanie w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego	[39]
AUA <i>American Urological Association</i>	2018	Postępowanie w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego	[4]

3.1. Wytyczne polskie

3.1.1. PTOK 2013

W dokumencie nie przedstawiono zaleceń dotyczących leczenia pacjentów ze stanem klinicznym nmCRPC. Według autorów pracy w chwili niezależnienia się nowotworu od androgenów (CRPC) stosuje się paliatywną chemioterapię, leki hormonalne nowej generacji i/lub radioterapię przerzutów. Wszystkie wymienione opcje terapeutyczne dotyczą leczenia raka przerzutowego (mCRPC). Spośród leków hormonalnych nowej generacji w dokumencie wymieniane są abirateron oraz ENZ. Jednakże zgodnie z opisem leki te mogą być stosowane u pacjentów z mCRPC, w przypadku ENZ u chorych z mCRPC leczonych wcześniej docetaksemem, a w przypadku abirateronu również u chorych nieleczonych chemioterapią. Zatem w przypadku chorych z CRPC, u których nie rozwinęły się jeszcze przerzuty, jedyną opcją leczenia jest kontynuowanie dotychczasowej terapii (tj. terapii hormonalnej).

W dokumencie wytycznych jako sposoby leczenia hormonalnego wymieniane są:

- ADT mająca na celu wyeliminowanie lub ograniczenie czynności hormonotwórczej jąder, tj.:
 - kastracja chirurgiczna (orchiektomia obustronna),
 - kastracja farmakologiczna z zastosowaniem:
 - agonistów/analogów LHRH (goserelina, leuprorelina, triptorelina),
 - antagonisty LHRH – degareliksu – szczególnie u chorych, u których konieczne jest uzyskanie szybkiego obniżenia stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego,
- hormonoterapia mająca na celu zahamowanie oddziaływania androgenów krążących we krwi na ich receptory znajdujące się w komórkach stercza (w tym komórkach rakowych), z zastosowaniem antyandrogenów:
 - niesteroidowych (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu),
 - steroidowych (octanu cyproteronu).

Ponadto wytyczne wskazują na możliwość zastosowania całkowitej (maksymalnej) blokady androgenowej, polegającej na uzupełnieniu kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej leczeniem antyandrogenami niesteroidowymi, jednakże leczenie to przynosi niewielką korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego, w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie ADT. Ponadto z terapią tą związane jest zwiększone ryzyko działań niepożądanych i pogorszenie jakości życia.

3.2. Wytyczne zagraniczne

3.2.1. EAU / EANM / ESTRO / ESUR / SIOG 2020

Wytyczne europejskich towarzystw naukowych definiują oporność na kastrację jako stan kliniczny, w którym pomimo utrzymywania kastracyjnego stężenia testosteronu <50 ng/dl (1,7 nmol/l) dochodzi do progresji choroby, tj.:

- progresji biochemicznej: 3 kolejne wzrosty stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, prowadzące do wzrostu stężenia o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), ze stężeniem PSA wynoszącym ≥ 2 ng/ml;

lub

- progresji radiologicznej: obecność nowych zmian: co najmniej 2 nowych zmian w scyntygrafii kości lub zmiana w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST. Sama progresja objawów jest niewystarczająca do stwierdzenia CRPC i wymaga dalszej diagnostyki.

W przypadku mężczyzn z kastracyjnym stężeniem testosteronu, u których nastąpiła progresja biochemiczna (brak dowodów na obecność przerzutów), oraz u których występuje duże ryzyko rozwoju przerzutów, określone na podstawie PSADT ≤ 10 miesięcy wytyczne zalecają wdrożenie jednego z niesteroidowych antyandrogenów drugiej generacji, tj. DAR, ENZ lub APA (silna rekomendacja).

3.2.2. NCCN 2020

Wytyczne NCCN u chorych z nmCRPC (M0 CRPC) zalecają kontynuowanie terapii ADT z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH w celu utrzymania poziomu testosteronu < 50 ng/dL.

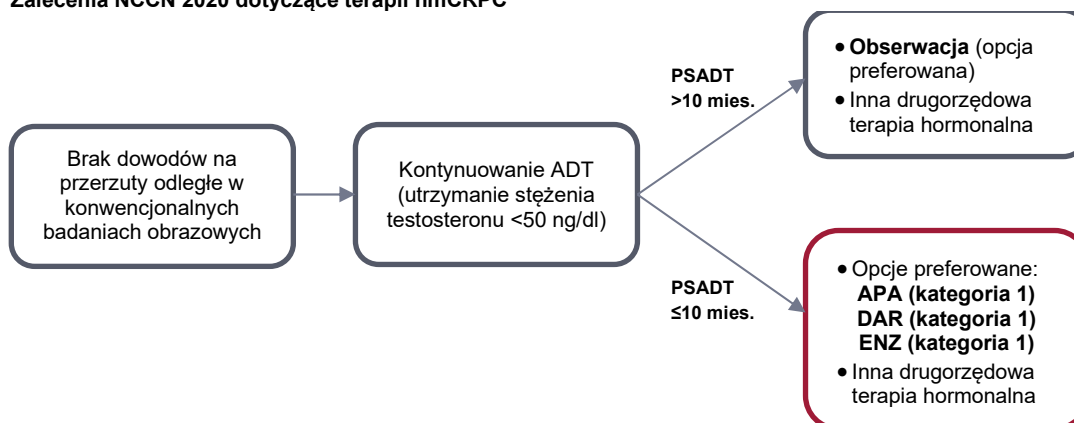
W przypadku chorych z CRPC bez odległych przerzutów (M0), u których PSADT wynosi > 10 miesięcy, zaleca się obserwację (opcja preferowana) lub dodatkową terapię hormonalną. Z kolei u chorych z PSADT ≤ 10 miesięcy, jako opcję preferowaną, zaleca się dodanie do ADT jednego z antyandrogenów drugiej generacji, tj. DAR, APA lub ENZ. Rekomendacja ta należy do 1. kategorii pod względem siły zaleceń, co oznacza, że została ona oparta na wysokiej jakości dowodach naukowych, które wskazują, że dana interwencja jest skuteczna i bezpieczna. Ponadto w wytycznych wymieniono również inne opcje do rozważenia w populacji nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów:

- terapię z zastosowaniem ketokonazolu lub ketokonazolu w połączeniu z hydrokortyzonem,
- terapię antyandrogenami pierwszej generacji (nilutamidem, flutamidem lub bikalutamidem),
- zaprzestanie terapii antyandrogenem,
- terapię kortykosteroidami (hydrokortyzonem, prednisonem lub deksametazonem),
- terapię dietylostylbestrolem lub innymi estrogenami.

Jednakże, jak podkreślono w dokumencie, w przypadku żadnych z wymienionych strategii nie udowodniono w randomizowanych badaniach klinicznych, że przyczyniają się do wydłużenia życia chorych.

Schemat przedstawiający zalecenia NCCN 2020 dotyczące populacji nmCRPC zaprezentowano na schemacie poniżej (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Zalecenia NCCN 2020 dotyczące terapii nmCRPC



Wytyczne NCCN jako drugorzędowa terapia hormonalna określają terapię po wystąpieniu oporności na kastrację.

3.2.3. APCCC 2019

Dokument APCCC 2019 przedstawia konsensus wielodyscyplinarnego panelu ekspertów uczestniczących w konferencji Advanced Prostate Cancer Consensus Conference w 2019 r. W skład panelu ekspertów wchodziło 72 lekarzy i naukowców wybranych na podstawie ich doświadczenia klinicznego i zaangażowania w badania dotyczące zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Na konferencji dyskutowano na temat różnych obszarów dotyczących zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Końcowym efektem prac był konsensus dotyczący opracowanych w trakcie konferencji pytań klinicznych, na podstawie głosowania uczestników. Konsensus uzyskiwano w sytuacji, gdy na dane pytanie głosowało $\geq 75\%$ osób, a silny konsensus w przypadku $\geq 90\%$ zgodności.

W głosowaniu ekspertów dotyczącym terapii chorych z nmCRPC, u których poziom PSA wynosi ≥ 2 ng/ml a PSADT ≤ 10 miesięcy udało się uzyskać konsensus. 86% panelistów głosowało za dodaniem do ADT jednego z antyandrogenów drugiej generacji, tj. DAR, APA lub ENZ. Eksperti nie wskazali na żaden z leków, jako opcję preferowaną. Jednocześnie 86% ekspertów przyznało, że ekstrapolowanie danych uzyskanych w badaniach klinicznych dla wymienionych leków na populację z PSADT > 10 miesięcy nie jest odpowiednie.

3.2.4. CUA/CUOG 2019

Kanadyjskie wytyczne CUA/CUOG z 2019 roku, w przypadku pacjentów z nmCRPC zalecają kontynuowanie ADT, jednocześnie leczenie antyandrogenami pierwszej generacji (m.in. bikalutamidem, flutamidem) powinno zostać przerwane (silna rekomendacja).

U mężczyzn z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT < 10 miesięcy) z przewidywanym czasem przeżycia wynoszącym ponad 5 lat zaleca się wdrożenie APA lub ENZ (silna rekomendacja).

U pacjentów z wysokim ryzykiem przerzutów, u których nie można zastosować wspomnianej terapii, lub którzy odmawiają jej przyjęcia, zaleca się obserwację lub zastosowanie antyandrogenów pierwszej generacji (słaba rekomendacja).

U pacjentów z nmCRPC, u których nie stwierdzono wysokiego ryzyka rozwoju przerzutów rekomenduje się obserwację lub zastosowanie drugorzędowej terapii hormonalnej (słaba rekomendacja). Pacjenci z nmCRPC nie poddani leczeniu powinni mieć regularnie przeprowadzane badania obrazowe, co 6–12 miesięcy w zależności od PSADT (słaba rekomendacja).

3.2.5. AUA 2018

Wytyczne amerykańskie definiują nmCRPC zgodnie z kryteriami PCWG, jako stan kliniczny, w którym występują:

- wzrost PSA ≥ 2 ng/ml i $\geq 25\%$ wobec wartości wyjściowej (nadir),
- wzrost PSA potwierdzony w drugim oznaczeniu przeprowadzonym po ≥ 3 tygodniach,
- kastracyjne stężenie testosteronu < 50 ng/dl,
- brak radiograficznych dowodów na chorobę przerzutową.

U pacjentów z nmCRPC i wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów wytyczne, jako standardową terapię, zalecają stosowanie APA lub ENZ oraz kontynuowanie ADT (poziom A dowodów naukowych). U pacjentów z nmCRPC i wysokim ryzykiem przerzutów, którzy nie mogą, bądź nie chcą, stosować standardowej terapii, rekomenduje się obserwację i kontynuowanie ADT (poziom C dowodów naukowych). U chorych z nmCRPC i wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów, którzy nie mogą, bądź nie chcą, zastosować terapii standardowej (APA lub ENZ), a którzy nie akceptują obserwacji (z kontynuacją ADT), lekarze mogą zaproponować terapię abirateronem w połączeniu z prednizonem (poziom C dowodów naukowych). Chemioterapia lub immunoterapia w tej grupie pacjentów może być stosowana wyłącznie w ramach badania klinicznego.

3.3. Podsumowanie zaleceń

We wszystkich aktualnych zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, w przedmiotowej populacji docelowej, tj. u pacjentów z nmCRPC oraz wysokim ryzykiem przerzutów (PSADT ≤ 10 miesięcy) rekomendowane jest stosowanie niesteroidowych antyandrogenów drugiej generacji, do których należą DAR, APA oraz ENZ. Wytyczne nie określają, który z wymienionych leków stanowi opcję preferowaną. Ponadto wytyczne, w celu utrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu, zalecają kontynuowanie farmakologicznej ADT (w przypadku pacjentów niepoddanych orchidektomii). Polskie wytyczne praktyki klinicznej nie odnoszą się do leczenia populacji z nmCRPC.

4. Charakterystyka interwencji

4.1. Darolutamid

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w terapii hormonalnej, antyandrogeny; kod ATC: L02BB06 [35].

Mechanizm działania

DAR jako inhibitor receptora androgenowego wiąże się z dużym powinowactwem bezpośrednio z domeną receptora wiążącą ligandy konkurencyjnie hamując wiązanie się androgenów. W konsekwencji dochodzi do zahamowania translokacji kompleksu receptora do jądra komórkowego i dalszych procesów translacji regulowanych przez te aktywne kompleksy. Głównym metabolitem jest keto-darolutamid, dla którego w badaniach *in vitro* wykazano aktywność podobną do DAR. Silne działanie przeciwnowotworowe leku wynika ze zmniejszenia proliferacji komórek raka gruczołu krokowego [35].

Postać farmaceutyczna

DAR, produkt leczniczy Nubeqa® 300 mg występuje w postaci tabletki powlekanej [35].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nubeqa® jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) z dużym ryzykiem ich wystąpienia [35].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i prowadzić lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego.

DAR, produkt leczniczy Nubeqa® należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę wraz z pokarmem. Zalecana dawka to 600 mg DAR (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane jednorazowo, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący [35].

Przeciwwskazania

DAR przeciwwskazany jest w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego. Dodatkowo ze względu na brak badań analizujących obecność leku w spermie leczonych pacjentów oraz przeciwwskazanie do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, w trakcie trwania ciąży oraz w okresie karmienia piersią wskazuje się na konieczność stosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji [35].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania DAR u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wskazuje się na konieczność dokładnego monitorowania w kierunku zdarzeń niepożądanych.
- DAR nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a dane dla pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami są ograniczone. Ze względu na możliwą zwiększoną ekspozycję, pacjentów tych należy dokładnie monitorować w kierunku zdarzeń niepożądanych.
- Nie określono bezpieczeństwa stosowania DAR u pacjentów z istotnymi klinicznie chorobami układu krążenia. W przypadku przepisania produktu leczniczego Nubeqa® przez lekarza, leczenie schorzeń kardiologicznych powinno się odbywać zgodnie z ustalonymi wytycznymi.
- Nie zaleca się stosowania silnych induktorów CYP3A4 i P-gp w czasie leczenia DAR, ponieważ mogą powodować zmniejszenie stężenia DAR w osoczu. W przypadku kiedy nie ma innego sposobu leczenia należy rozważyć wybór produktu leczniczego o mniejszym działaniu indukującym CYP3A4 i P-gp do jednoczesnego stosowania.
- Pacjentów należy monitorować pod kątem zdarzeń niepożądanych substratów BCRP, OATP1B1 i OATP1B1, ponieważ jednoczesne podawanie z DAR może zwiększać stężenie tych substratów w osoczu. Należy unikać jednoczesnego podawania DAR z rozuwastyną, chyba że nie ma innego sposobu leczenia.
- Deprywacja androgenowa może wydłużać odstęp QT. Należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT uwzględniając możliwość wystąpienia u tych pacjentów częstoskurczu komorowego typu *Torsade de pointes*.
- Ze względu na zawartość laktozy produkt leczniczy Nubeqa® nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [35].

Zdarzenia niepożądane

Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym u pacjentów stosujących DAR było zmęczenie / stany osłabienia (15,8%). Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10) [35].

Tabela 10.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu ARAMIS wśród pacjentów z nmCRPC [16]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zmęczenie / stany osłabienia (astenia, ospałość, złe samopoczucie), zmniejszenie liczby neutrofilii, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności AspAT	Choroba niedokrwienna serca (stwardnienie tętnic wieńcowych, choroba naczyń wieńcowych serca, zamknięcie tętnicy wieńcowej, zwężenie tętnicy wieńcowej, ostry zespół wieńcowy, ostry zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, niestabilną dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego), niewydolność serca (ostra / przewlekła / zastoinowa niewydolność serca, wstrząs kardiogeny), wysypka, ból kończyny, ból mięśniowo-szkieletowy, złamania

Status rejestracyjny

DAR (produkt leczniczy Nubeqa[®], podmiot odpowiedzialny Bayer AG) w dniu 27. marca 2020 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [35].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku DAR nie jest obecnie refundowany w Polsce [40].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem DAR w Polsce jest Nubeqa[®], której wytwórcą jest Bayer AG [35].

5. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

5.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Aktualnie w Polsce, po wystąpieniu oporności na kastrację, u pacjentów kontynuuje się leczenie standardową ADT, którą stosuje się aż do momentu wystąpienia przerzutów. Spośród leków należących do ADT, w Polsce finansowane są (katalog A1 obwieszczenia refundacyjnego z dnia 18. lutego 2020 r.) leki z grupy:

- agonistów/analogów GnRH – goserelina, leuprorelina, triptorelina – rozliczane w ramach grupy limitowej: 129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę, w której podstawę limitu finansowania wyznacza preparat Reseligo 3,6 mg;
- antagonistów GnRH – degarelik – rozliczany w ramach grupy limitowej: 237.0, Leki przeciwnowotworowe – antagoniści hormonów i leki zbliżone, podstawę limitu finansowania wyznacza preparat Firmagon 80 mg.

Ponadto w terapii hormonalnej raka gruczołu krokowego, możliwe jest również stosowanie leków z grupy antyandrogenów, spośród których w Polsce finansowane są:

- octan cyproteronu – rozliczany w ramach grupy limitowej: 71.0 Hormony płciowe – antyandrogeny o budowie steroidowej (Tabela 11),
- flutamid – rozliczany w ramach grupy limitowej: 131.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – antyandrogeny o budowie niesteroidowej (Tabela 11),
- bicalutamid – rozliczany w ramach katalogu chemioterapii (Tabela 14).

Szczegółowe zestawienie leków, refundowanych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka prostaty w ramach wykazu A obwieszczenia, wraz z obowiązującymi cenami, przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Kastracyjny poziom testosteronu można osiągnąć również poprzez chirurgiczne usunięcie jąder. Obustronna orchidektomia finansowana jest ze środków publicznych w ramach lecznictwa szpitalnego (katalog L72 JGP: Zabiegi moszny, jądra, najądrza i nasieniowodu). Szczegóły dotyczące wyceny procedury przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Obecnie w Polsce obowiązuje ponadto program lekowy dedykowany leczeniu CRPC (załącznik B.56 do obwieszczenia). W ramach programu finansowane są 3 leki, tj. ENZ (Xtandi), octan abirateronu (Zytiga) i dichlorek radu Ra-223 (Xofigo), przy czym wyłącznie dla pacjentów z mCRPC. ENZ i octanu abirateronu dostępne są dla chorych z mCRPC nie leczonych chemioterapią, jak również po chemioterapii docetakselem. Z kolei w przypadku dichlorku radu Ra-223 refundacja dotyczy 3. linii

leczenia systemowego mCRPC (preparatami innymi niż analogi LHRH). Szczegółowe zestawienie produktów leczniczych, finansowanych w ramach programu lekowego B.56 wraz z obowiązującymi cenami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

Ponadto w przypadku wystąpienia przerzutów pacjenci leczeni są chemioterapią paliatywną. Zestawienie leków finansowanych w ramach katalogu chemioterapii stosowanych w terapii raka gruczołu krokowego przedstawiono w Aneksie (Aneks B; Tabela 29).

Tabela 11.
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu: Nowotwory złośliwe – Rak prostaty [40]

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące -analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę						
Goserelina	5909990082315	Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg	1 ampułko-strzykawka	232,20	243,81	175,20
	5909990783212	Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg	1 ampułko-strzykawka	773,63	812,31	525,60
	5909991256210	Reseligo, implant w ampułko-strzykawce, 10,8 mg	1 sztuka	477,36	501,23	525,60
	5909991256197	Reseligo, implant w ampułko-strzykawce, 3,6 mg	1 sztuka	151,20	158,76	175,20
	5909991335595	Xanderla LA, implant w ampułko-strzykawce, 10,8 mg	1 ampułko-strzykawka	467,86	491,25	515,66
	5909991335564	Xanderla, implant w ampułko-strzykawce, 3,6 mg	1 ampułko-strzykawka	155,95	163,75	175,20
Leuprorelina	5909990075751	Eligard 22.5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg	1 zestaw (tacki)	598,18	628,09	563,14
	5909990075768	Eligard 7.5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg	1 zestaw (tacki)	255,73	268,52	187,71
	5909990634057	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zestaw (2 strzykawki napelnione)	1 128,73	1 185,17	1 126,29
	5909990836246	Leuprostin, implant podskórny, 3,6 mg	1 sztuka	190,08	199,58	187,71
	5909990836277	Leuprostin, implant podskórny, 5 mg	1 sztuka	517,21	543,07	563,14
Tryptorelina	5909990486915	Diphereline SR 3.75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg	Pudełko zawierające 1 fiolkę	270,00	283,50	175,20
	5909990894413	Diphereline SR 11.25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg	1 fiołka proszku; 1 ampułka rozpuszczalnika; 1 strzykawka; 2 igły	559,44	587,41	563,14
237.0, Leki przeciwnowotworowe -antagoniści hormonów i leki zbliżone						
Degareliks	5909990774852	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	1 fiołka z proszkiem i 1 fiołka z rozpuszczalnikiem	498,71	523,65	549,24

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
	5909990774869	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	2 fio ki z proszkiem i 2 fiołki z rozpuszczalnikiem	1 496,29	1 571,10	1 619,24
131.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyandrogeny o budowie niesteroidowej						
Flutamid	5909990139217	Flutamid EGIS, tabletki, 250 mg	100 tabletek	54,00	56,70	67,25
	5909990941612	Apo-Flutam, tabletki powlekane, 250 mg	30 tabletek	17,23	18,09	21,46
	5909990941629	Apo-Flutam, tabletki powlekane, 250 mg	90 tabletek	51,84	54,43	64,37
71.0 Hormony płciowe - antyandrogeny o budowie steroidowej						
Octan cyproteronu	5909990657476	Androcur, tabletki, 50 mg	20 tabletek	39,56	41,54	42,46
	5909990657483	Androcur, tabletki, 50 mg	50 tabletek	88,56	92,99	106,14

Kolorem niebieskim zaznaczono produkt wyznaczający podstawę limitu finansowania.

Tabela 12.
Leki dostępne w ramach programu lekowego B.56 Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [40]

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
1168.0 Enzalutamid						
Enzalutamid	5909991080938	Xtandi, kapsułka miękka, 40 mg	112 kapsulek	13 296,96	13 961,81	13 961,81
1121.0 Octan abirateronu						
Octan abirateronu	5909991307080	Zytiga, tabletki powlekane, 500 mg	60 tabletek	13 392,00	14 061,60	14 061,60
1170.0 Dichlorek radu Ra-223						
Dichlorek radu-223	5908229300176	Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/ml	1 fiołka po 6 ml	20 335,32	21 352,09	21 352,09

Tabela 13.
Wycena procedur w leczeniu szpitalnym, katalog grup (1a) oraz katalog produktów onkologicznych (3b) [41]

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wartość punktowa – hospitalizacja planowa	Kod procedury	Nazwa procedury
L72	5.51.01.0011072	Zabiegi moszny, jądra, najądrza i nasieniowodu	-	1 830	1 684	62.411	Wycięcie obu jąder jednoczasowe
						62.412	Wycięcie obu jąder i wszczepienie protez jednoczasowe
						62.419	Obustronne wycięcie jąder - inne
						62.42	Wycięcie jednego jądra

Tabela 14.
Leki uwzględnione w katalogu chemioterapii w przedmiotowym wskazaniu (bikalutamid) [40]

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
1002.0 Bicalutamidum						
Bikalutamid	5909990052981	Bicalutamide Polpharma 50 mg, tabletki powlekane, 50 mg	28 tabletek	53,99	56,69	53,87
	5909990696963	Binabic, tabletki powlekane, 50 mg	28 tabletek	51,30	53,87	53,87
	5909990697427	Binabic, tabletki powlekane, 150 mg	28 tabletek	156,71	164,55	161,61
	5909990851188	Bicalutamide Accord, tabletki powlekane, 50 mg	28 tabletek	18,36	19,28	19,28

5.2. Rekomendacje finansowe

W celu przedstawienia stanowisk dotyczących finansowania interwencji będącej przedmiotem analizy oraz potencjalnych komparatorów w populacji dorosłych mężczyzn z nmCRPC przeszukano strony internetowe agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH), Francji (HAS) oraz Niemiec (IQWiG).

Kanadyjska agencja CADTH w kwietniu 2020 r. wydała pozytywną (warunkową) rekomendację dotyczącą finansowania DAR w populacji pacjentów z nmCRPC i wysokim ryzykiem przerzutów (PSADT ≤ 10 miesięcy). Agencja zaleca finansowanie leku pod warunkiem obniżenia jego ceny do akceptowalnego poziomu. Pozostałe agencje nie wydały rekomendacji w sprawie finansowania DAR we wnioskowanym wskazaniu. Agencja NICE jest w trakcie oceny tej technologii i planuje wydanie decyzji w listopadzie 2020 roku [42, 43].

AOTMiT wydał pozytywną rekomendację w sprawie finansowania APA w leczeniu nmCRPC pod warunkiem połączenia wnioskowanego programu lekowego dla APA z funkcjonującym już programem lekowym dla ENZ [44]. Warunkową rekomendację wydała również agencja CADTH. Rekomendacja dotyczyła terapii APA w połączeniu z ADT w populacji pacjentów z nmCRPC i wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT ≤ 10 miesięcy). CADTH rekomenduje finansowanie APA pod warunkiem obniżenia kosztów terapii [45]. Finansowanie APA w leczeniu pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów pozytywnie rekomenduje agencja HAS [46]. Niemiecki IQWiG, w oparciu o analizę badań klinicznych, wydał opinię, że APA oferuje dodatkową korzyść w porównaniu z obecną standardową terapią w zakresie czasu do wystąpienia progresji objawów choroby. Wskazano jednocześnie na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego [47]. Po publikacji dodatkowych wyników badań przeprowadzono ponowną analizę danych, której wyniki nie wpłynęły na zmianę powyższej opinii [48].

Z kolei australijska agencja (PBAC) w 2018 roku wydała negatywną rekomendację odnoszącą się do finansowania APA we wnioskowanym wskazaniu, co zostało uzasadnione faktem, że pomimo wykazania korzyści terapeutycznych APA w odniesieniu do wydłużenia czasu do wystąpienia przerzutów, to korzyści odnoszące się do przeżycia całkowitego były niepewne [49]. Ponownej oceny APA agencja dokonała w 2019 roku, jednak ze względu na brak efektywności kosztowej po raz kolejny wydano negatywną decyzję w sprawie jego refundacji [50]. Szkocka agencja SMC nie rekomenduje stosowania APA we wnioskowanym wskazaniu co argumentuje faktem, że podmiot odpowiedzialny nie złożył jeszcze odpowiedniego wniosku do rozpoczęcia oceny produktu w leczeniu nmCRPC [51]. Ocena agencji NICE została wstrzymana na wniosek podmiotu odpowiedzialnego [52].

Zasadność finansowania ze środków publicznych ENZ w leczeniu pacjentów z nmCRPC zostało negatywnie ocenione przez SMC i NICE. Obydwie agencje wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii [53, 54]. Również niemiecki IQWiG dokonując analizy badań klinicznych, wydał opinię, że ENZ nie oferuje dodatkowej korzyści w porównaniu z obecnie stosowaną terapią

standardową [55]. Dostarczone przez sponsora dodatkowe dane kliniczne nie wpłynęły na zmianę wydanej opinii [56]. Pozytywne decyzje wydały natomiast HAS i CADTH. Ta ostatnia wskazuje jednak na konieczność obniżenia kosztów terapii (aktualnie brak efektywności kosztowej w porównaniu z terapią ADT) [57, 58].

Podsumowanie rekomendacji finansowych dla DAR, APA i ENZ w leczeniu pacjentów z nmCRPC przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Rekomendacje finansowe wydane dla interwencji i potencjalnych komparatorów w przedmiotowym wskazaniu

Lek	AOTMiT	CADTH	HAS	SMC	NICE	PBAC	IQWiG
DAR	BR	W [42]	BR	BR	IP [43]	BR	BR
APA	W [44]	W [45]	P [46]	BR [51]	IP [52]	N [49, 50]	P [47, 48]
ENZ	BR	W [57]	P [58]	N [53]	N [54]	BR	N [55, 56]

P – pozytywna; N – negatywna; W – warunkowa; BR – brak rekomendacji; IP – in progress

5.3. Projekt programu lekowego dla DAR

Kryteria kwalifikacji

Do leczenia DAR w ramach programu kwalifikują się chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, u których nie doszło do rozwoju przerzutów, spełniający poniższe kryteria:

1. Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;
2. Brak przerzutów odległych i przerzutów w węzłach chłonnych (dopuszcza się przerzuty do miednicznych węzłów chłonnych o rozmiarze <2 cm w osi krótkiej, poniżej rozwidlenia aorty);
3. Kastracyjne stężenie testosteronu poniżej 50 ng/dl (<1,72 nmol/l);
4. Stadium oporności na kastrację, określone na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, prowadzących do wzrostu stężenia o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), z ostatnią wartością stężenia PSA wynoszącą ≥ 2 ng/ml w trakcie trwania ciągłej farmakologicznej deprivacji androgenowej, lub po kastracji chirurgicznej;
5. Wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako PSADT ≤ 10 mies;
6. Stan sprawności 0–1 według klasyfikacji WHO;
7. Wiek powyżej 18. roku życia.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
2. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa C wg Child-Pugh);
3. Rozpoznanie drobnokomórkowego raka gruczołu krokowego;
4. Wcześniejsze leczenie APA, ENZ lub octanem abirateronu;
5. Wcześniejsze leczenie ketokonazolem z powodu raka gruczołu krokowego przez okres dłuższy niż 28 dni;
6. Niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;
7. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;

Kryteria wyłączenia z programu

1. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na DAR lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
2. Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - a. Wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:
 - i. progresja kliniczna:
 - progresja bólu związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie, lub
 - wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych), lub
 - pogorszenie sprawności pacjenta (wg Klasyfikacji WHO) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie,
 - ii. progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml;
 - iii. progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym
lub
 - b. progresja zgodnie z kryteriami RECIST z wyjątkiem bezobjawowej progresji do miedniczych węzłów chłonnych;
3. Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;
4. Rezygnacja świadczeniobiorcy.

Schemat dawkowania leku w programie

Zalecana dawka to 600 mg DAR (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg.

U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii w trakcie leczenia DAR należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów LHRH.

Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.

6. Dostępność dowodów naukowych

W ramach wstępnego przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono jedno badanie III fazy ARAMIS oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DAR dodanego do ADT względem PLC dodanego do ADT u pacjentów z nmCRPC z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (czas podwojenia PSA ≤ 10 mies.) [13]. Ponadto zidentyfikowano 2 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pozostałych dwóch preparatów z grupy niesteroidowych antyandrogenów drugiej generacji (APA, ENZ) w analogicznej populacji. Zarówno APA, jak i ENZ były dodane do standardowej ADT, a komparator stanowiło placebo dodane do ADT. Wszystkie badania były wieloośrodkowymi, podwójnie zaślepionymi, randomizowanymi próbami klinicznymi III fazy (Tabela 16).

We wszystkich 3 badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od przerzutów (MFS), definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia dowodów na obecność przerzutów odległych w badaniu obrazowym lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. We wszystkich badaniach w analizie głównej wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianych interwencji nad placebo w odniesieniu do MFS, a mediany MFS uzyskane w grupach kontrolnych poszczególnych badań były zbliżone (14,7 do 18,4). Wydaje się zatem, że wszystkie 3 badania cechują się względną homogenicznością, uprawniającą do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Tabela 16.
Zestawienie badań dla ocenianej interwencji i potencjalnych komparatorów

	DAR (ARAMIS) [13]	APA (SPARTAN) [59]	ENZ (PROSPER) [33]
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni z nmCRPC, wzrost PSA pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu (≤ 50 ng/dl) wyjściowe PSA ≥ 2 ng/l PSADT ≤ 10 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni z nmCRPC, wzrost PSA pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu (≤ 50 ng/dl) wyjściowe PSA ≥ 2 ng/l PSADT ≤ 10 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni z nmCRPC, wzrost PSA pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu (≤ 50 ng/dl) wyjściowe PSA ≥ 2 ng/l PSADT ≤ 10 miesięcy
Interwencja	DAR + ADT vs PLC + ADT	APA + ADT vs PLC + ADT	ENZ + ADT vs PLC + ADT
Metodyka	RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione	RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione	RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione
Okres obserwacji (analiza główna) [mediana]	17,9 mies.	20,3	18,5 (dla ENZ)
I rz. punkt końcowy	MFS	MFS	MFS
II rz. punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> OS czas do progresji bólu, czas do wystąpienia objawowych zdarzeń kostnych, czas do rozpoczęcia chemoterapii cytostatykami 	<ul style="list-style-type: none"> OS czas do wystąpienia przerzutów przeżycie wolne od progresji czas do progresji objawów czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami 	<ul style="list-style-type: none"> OS czas do progresji PSA czas do zastosowania dodatkowej terapii przeciwnowotworowej jakość życia bezpieczeństwo
Wyniki	MFS [mediana]		
	40,3 vs 18,4 mies. HR = 0,41 CI95% [0,34; 0,50]	40,5 vs 16,2 mies. HR = 0,28 CI95% [0,23; 0,35]	36,6 vs 14,7 mies. HR = 0,29 CI95% [0,24; 0,35]

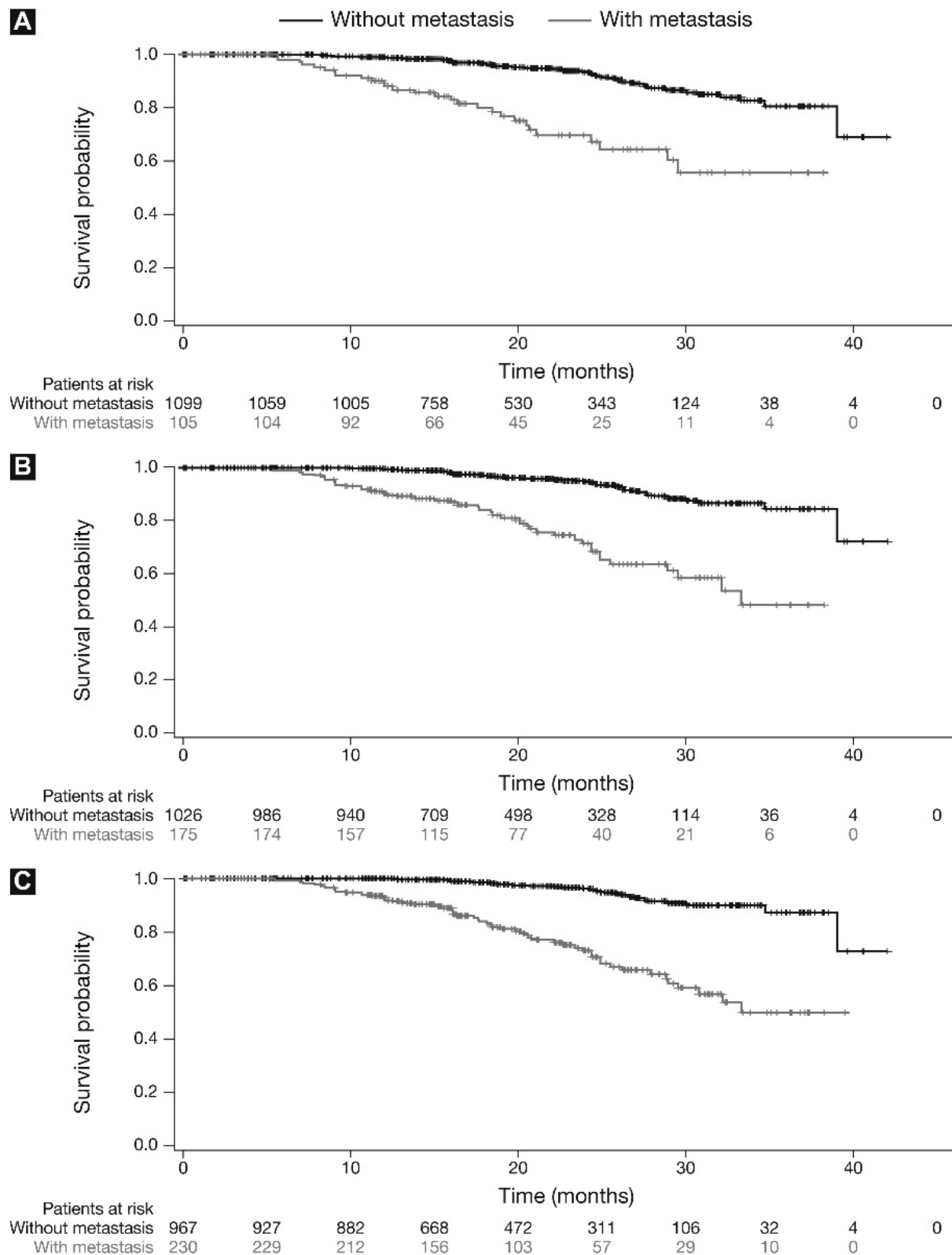
	DAR (ARAMIS) [13]	APA (SPARTAN) [59]	ENZ (PROSPER) [33]
OS [mediana]	NR vs NR HR = 0,71 CI95% [0,50; 0,99]	NR vs 39,0 mies. HR = 0,70 CI95% [0,47; 1,04]	NR vs NR HR = 0,80 CI95% [0,58; 1,09]

7. Zależność pomiędzy przeżyciem wolnym od przerzutów (MFS) a przeżyciem całkowitym (OS)

W populacji pacjentów z rakiem prostaty terapia ma na celu spowolnienie progresji choroby, a jednym z kluczowych aspektów jest niedopuszczenie do przejścia choroby w stan uogólniony, manifestujący się obecnością przerzutów odległych, w sposób istotny pogarszających rokowanie chorego i determinujących jego dalsze losy. Pojawienie się przerzutów odległych często bywa związane z dolegliwościami bólowymi (np. przerzuty do kości). Ponadto w stadium uogólnionym nie jest już możliwe trwałe wyleczenie pacjenta, pozostaje jedynie terapia paliatywna, ukierunkowana na wydłużenie życia i poprawę jego jakości. W związku z powyższym MFS spełnia kryteria istotnego klinicznie punktu końcowego, a przede wszystkim punktu końcowego istotnego dla pacjenta. FDA uznała, że przedłużenie czasu do wystąpienia przerzutów u pacjentów z nmCRPC stanowi obiektywny i klinicznie istotny punkt końcowy, który może być wykorzystywany w badaniach klinicznych dla nowych terapii jako pierwszorzędowy punkt końcowy [60]. Również europejska agencja (EMA) wskazuje, że MFS stanowi istotny cel leczenia w tej populacji chorych, mający znaczenie zarówno dla lekarzy, jak i dla pacjentów [61]. Istnieje również szereg dowodów naukowych potwierdzających zależność pomiędzy MFS a OS.

W pracy Smith 2019 [62] przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy danych 1207 pacjentów z badania SPARTAN, której celem było zbadanie zależności pomiędzy MFS a OS. Przeprowadzono analizę statusu MFS w kilku punktach czasowych po 6, 9 i 12 miesiącach od randomizacji. Korelację szacowano z wykorzystaniem parametrycznego modelu statystycznego opierającego się na metodologii Fleischera. We wszystkich analizowanych punktach czasowych MFS był silnym predykatorem OS. Po 6, 9 i 12 miesiącach od randomizacji ryzyko zgonu było istotnie statystycznie większe u pacjentów z przerzutami w porównaniu z pacjentami bez przerzutów (HR skorygowany czynnikami prognostycznymi w 6 miesiącu = 4,12; CI95% [2,60; 6,54]; $p < 0,0001$; Wykres 4). MFS było ponadto pozytywnie skorelowane z OS (współczynnik Fleischera = 0,69; CI95% [0,69; 0,70]; $p < 0,0001$; Tabela 17).

Wykres 4.
Zależność pomiędzy MFS a OS dla całej populacji z badania SPARTAN w zależności od statusu choroby przerzutowej w 6. (A), 9. (B) i 12. (C) miesiącu



Podobne rezultaty uzyskano w badaniach obserwacyjnych Mori 2019 [63] i Gagnon 2019 [64]. Pierwsze stanowiło retrospektywne badanie kohortowe obejmujące populację japońską. W analizie uwzględniono dane 1236 pacjentów z nmCRPC zdiagnozowanym zgodnie z kryteriami PCWG2. Mediana okresu obserwacji wynosiła 24 miesiące. Mediana MFS wynosiła 28 miesięcy, a mediana OS nie została osiągnięta. W drugim badaniu (Gagnon 2019) uwzględniono 87 pacjentów z nmCRPC. Mediana MFS od diagnozy nmCRPC wynosiła 44,1 miesiąca, a mediana OS 83,7 miesiąca. W obu pracach wykazano istotną korelację pomiędzy MFS a OS, potwierdzając tym samym, że MFS jest dobrym surogatem OS (Tabela 17) [64].

Tabela 17.
Wyniki badań przedstawiające korelację pomiędzy MFS a OS

Akronim badania	N	mediana MFS vs mediana OS	Współczynnik korelacji			
			Pearsona	Spearmana	τ Kendalla	Fleischera
Smith 2019 [62]	1207	40,5 vs NR ^a	bd	bd	bd	0,69 (p < 0,0001).
Mori 2019 [63]	1236	28 vs NR	0,62 (p < 0,0001)	0,62 (p < 0,0001)	0,53 (p < 0,0001)	bd
Gagnon 2019 [64]	87	44,1 vs 83,7	0,85 (p < 0,001)	bd	0,632 (p < 0,001)	bd

NR – nie osiągnięto, ang. *not reached*

a) Dla pacjentów, u których nie rozwinęły się przerzuty.

8. Uzasadnienie wyboru komparatora

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej stanowią będą opcją konkurencyjną dla ocenianej technologii medycznej i będą przez nią wypierane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Tym samym, zgodnie z rekomendacjami wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oceniana interwencja powinna zostać porównana w pierwszej kolejności z opcją dostępną dla pacjentów, a więc stosowaną powszechnie w rutynowej praktyce klinicznej, w tym w szczególności z technologią refundowaną ze środków publicznych.

Złotym standardem leczenia nieprzerzutowego hormonowrażliwego zaawansowanego raka gruczołu krokowego jest terapia deprivacji androgenowej (ADT), w postaci orchidektomii lub terapii agonistami/antagonistami LHRH [2, 5]. W Polsce obie formy leczenia są finansowane ze środków publicznych. Spośród leków z grupy agonistów/analogów LHRH refundowane są: goserelina, leuprorelina i tryptorelina. Ponadto w niektórych przypadkach, w szczególności w sytuacji gdy wymagane jest szybkie obniżenie stężenia testosteronu, zastosowanie znajduje antagonistą LHRH – degarelik – który również jest finansowany ze środków publicznych [40].

W przypadku wystąpienia oporności na kastrację, manifestującej się progresją biochemiczną, bez dowodów na obecność przerzutów, aktualne wytyczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie antyandrogenów drugiej generacji, tj. DAR, ENZ lub APA w połączeniu z kontynuacją ADT. Terapia ta zalecana jest u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów określonym na podstawie PSADT wynoszącym ≤ 10 miesięcy. Siła powyższych rekomendacji jest wysoka, co oznacza, że zostały one opracowane na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych, w których wykazano skuteczność i bezpieczeństwo tych terapii [5, 34, 39]. Historycznie, zanim zarejestrowano pierwszy z leków z grupy antyandrogenów drugiej generacji, w przypadku wystąpienia oporności na kastrację istniała możliwość zastosowania maksymalnej blokady androgenowej polegającej na dodaniu do ADT leku z grupy antyandrogenów pierwszej generacji np. bikalutamidu. Jednak wytyczne podają w wątpliwość zasadność stosowania takiej terapii, gdyż związana jest ona ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych i pogorszeniem jakości życia bez wyraźnego wpływu na OS [2, 5]. Obecnie wspomniany schemat leczenia został wyparty nowocześniejszymi i bezpieczniejszymi lekami, takimi jak DAR, ENZ i APA. Niemniej żaden z wymienionych nowoczesnych leków nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej, zatem ich stosowanie w warunkach polskich jest ograniczone i nie stanowi standardu postępowania.

W ostatnim czasie AOTMiT wydała pozytywną rekomendację odnoszącą się do finansowania APA w populacji odpowiadającej populacji docelowej niniejszych analiz HTA [44]. Na tej podstawie można wnioskować, że lek ten w niedalekiej przyszłości będzie refundowany i dostępny dla pacjentów w Polsce. Agencja do chwili złożenia wniosku nie odniosła się do finansowania ENZ w analizowanej

populacji docelowej. Aktualnie w Polsce u pacjentów z nmCRPC stosuje się przewlekłe leczenie ADT połączone z obserwacją, a zmiana leczenia następuje w chwili wystąpienia przerzutów [2].

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, w niniejszych analizach HTA podstawowym komparatorem dla DAR będzie jedyna aktualnie dostępna powszechnie i refundowana opcja tj. terapia ADT (farmakologiczna lub chirurgiczna). Ponadto w analizach, jako komparator dodatkowy, uwzględniony zostanie APA, który aktualnie nie jest powszechnie dostępny, ale z uwagi na silne zalecenia wytycznych oraz pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT stanowi ważną, choć nierefundowaną technologię opcjonalną. Podsumowanie argumentów za wyborem komparatorów dla DAR w przedmiotowych analizach HTA przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Podsumowanie argumentów za wyborem komparatora dla DAR w ramach analiz HTA

Technologia	Aktualne wskazania rejestracyjne w leczeniu nmCRPC	Rekomendacje wytycznych praktyki klinicznej	Refundacja (F) lub pozytywna rekomendacja AOTMiT (R) w nmCRPC	Badanie H2H	Komparator
ADT	Wskazana	Zalecana	TAK (F)	TAK	TAK
APA	Wskazany	Zalecany	TAK (R)	NIE	TAK
ENZ	Wskazany	Zalecany	NIE	NIE	NIE

9. Definiowanie problemu decyzyjnego

9.1. Populacja

Dorośli mężczyźni z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

9.2. Interwencja

DAR w postaci tabletek przyjmowany w dawce 600 mg BID co odpowiada całkowitej dobowej dawce 1200 mg; w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej ADT w przypadku pacjentów niekastrowanych chirurgicznie.

Schemat leczenia jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego dla Nubeqa [35].

9.3. Komparatory

- ADT w postaci kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej, z ewentualnym zastosowaniem PLC (celem zaślepienia podawania DAR);
- APA w dawce zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego, tj. 240 mg/dobę w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej ADT w przypadku pacjentów niekastrowanych chirurgicznie [36].

9.4. Punkty końcowe

We wszystkich odnalezionych badaniach klinicznych pierwszorzędowym punktem końcowym było MFS, które ma znaczenie kliniczne, a ponadto jest silnie powiązane z OS (Rozdz. 7). Zasadność stosowania tego parametru, jako głównego punktu końcowego w badaniach dla populacji nmCRPC została potwierdzona przez agencje regulatorowe FDA i EMA, które uznały go za obiektywny i klinicznie istotny punkt końcowy [60, 61]. Zgodnie z wytycznymi EMA [65], w badaniach dla nmCRPC zaleca się dodatkowo przedstawienie wyników dla OS i przeżycia wolnego od progresji (PFS), a także aspektów związanych z profilem bezpieczeństwa. Wszystkie powyższe wskaźniki zostaną zatem uwzględnione w ramach analizy klinicznej.

Ponadto w analizie przedstawione zostaną inne parametry oceniające stan kliniczny i progresję choroby, w tym m.in. czas do progresji bólu, czas do zastosowania chemioterapii, czas do progresji PSA i in. Przedstawione zostaną również wyniki odnoszące się do jakości życia i toksyczności terapii,

gdyż podstawowym celem leczenia pacjentów z nmCRPC jest maksymalne wydłużenie czasu do wystąpienia przerzutów przy minimalnej toksyczności terapii.

Podsumowując, w ramach analizy klinicznej w analizie skuteczności uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

- MFS;
- OS;
- przeżycie wolne od progresji (PFS);
- czas do progresji bólu;
- czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej;
- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego;
- czas do progresji PSA;
- odpowiedź PSA;
- czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty;
- czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej;
- jakość życia;

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowane będą zdarzenia niepożądane ogółem, w tym:

- ciężkie;
- w stopniu 3 i wyższym;
- prowadzące do zaprzestania terapii;
- związane z leczeniem;
- zgon.

Ponadto w analizie raportowane będą najczęściej występujące szczegółowe zdarzenia niepożądane, określone w charakterystykach produktów leczniczych dla DAR i APA jako występujące często i bardzo często, do których należą:

- zmęczenie, wysypka, nadciśnienie, uderzenia gorąca, ból stawów, ból w kończynach, bóle mięśniowo-szkieletowe, biegunka, upadki, zmniejszenie masy ciała, złamania, niedoczynność tarczycy, hipercholesterolemia, hipertrigliceridemia, zaburzenia smaku, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, świąd, skurcze mięśni, drgawki,
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: zmniejszenie liczby neutrofilii, zwiększenie stężenia bilirubiny, wzrost AST.

9.5. Metodyka

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona w oparciu o badania RCT porównujące bezpośrednio DAR dodany do ADT względem ADT (+PLC). Ponadto do analizy włączane będą pełnotekstowe badania RCT dla APA dodanego do ADT umożliwiające porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną, tj. ADT (+PLC).

W analizie uwzględnione zostaną również wyniki przeglądów systematycznych odnoszących się do ocenianej interwencji oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo DAR względem komparatorów (ADT, APA) w codziennej praktyce klinicznej (dane typu *real world data*, RWD).

Tabela 19.

Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

Populacja (P)
Dorośli mężczyźni z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC) , z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.
Interwencja (I)
DAR w dawce 600 mg BID (+ ADT) Schemat leczenia jest zgodny z charakterystyką produktu leczniczego dla Nubeqa.
Komparatory (C)
<ul style="list-style-type: none"> • ADT (±PLC) • APA w dawce 240 mg/dobę (+ADT)
Punkty końcowe (O)
<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ MFS; ○ OS; ○ przeżycie wolne od progresji (PFS); ○ czas do progresji bólu; ○ czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej; ○ czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego; ○ czas do progresji PSA; ○ odpowiedź PSA; ○ czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty; ○ czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej; ○ jakość życia; • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzenie niepożądane ogółem, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężkie; ▪ w stopniu 3 i wyższym; ▪ prowadzące do zaprzestania terapii; ▪ związane z leczeniem ▪ zgon ○ szczegółowe zdarzenia niepożądane: zmęczenie, wysypka, nadciśnienie, uderzenia gorąca, ból stawów, ból w kończynach, bóle mięśniowo-szkieletowe, biegunka, upadki, zmniejszenie masy ciała, złamania, niedoczynność tarczycy, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, zaburzenia smaku, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, świąd, skurcze mięśni, drgawki, ○ nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie stężenia bilirubiny, wzrost AST.
Metodyka badań (S)
<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne • Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej • Przeglądy systematyczne

10. Bibliografia

1. Dane GLOBOCAN 2018. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Rak gruczołu krokowego. Tom I. 2013.
3. Gruczoł krokowy. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/>.
4. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C. (2018) Wytyczne AUA. Castration-resistant prostate cancer. American Urological Association 1–23.
5. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E. (2020) EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Dostęp: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#11>.
6. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Corn PG, Bono JS de, Dreicer R, George DJ, Heath EI, i in. (2016) Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. JCO 34(12):1402–1418.
7. Mateo J, Fizazi K, Gillessen S, Heidenreich A, Perez-Lopez R, Oyen WJG, Shore N, Smith M, Sweeney C, Tombal B, Tomlins SA, Bono JS de. (2019) Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur. Urol. 75(2):285–293.
8. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. (2011) Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int. J. Clin. Pract. 65(11):1180–1192.
9. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. (2013) International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). JCO 31(15_suppl):e16052–e16052.
10. Smith MR, Cook R, Lee K-A, Nelson JB. (2011) Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer 117(10):2077–2085.
11. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, Wynne C, Murray R, Zinner NR, Schulman C, Linnartz R, Zheng M, Goessl C, Hei Y-J, Small EJ, i in. (2005) Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J. Clin. Oncol. 23(13):2918–2925.
12. Whitney CA, Howard LE, Freedland SJ, DeHoedt AM, Amling CL, Aronson WJ, Cooperberg MR, Kane CJ, Terris MK, Daskivich TJ. (2019) Impact of age, comorbidity, and PSA doubling time on long-term competing risks for mortality among men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 22(2):252–260.
13. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Saraphoja T, Smith MR. (2019) Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 380(13):1235–1246.
14. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Zhang K, Lopez-Gitlitz A, Smith MR. (2019) Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann. Oncol. 30(11):1813–1820.
15. Hernandez RK, Cetin K, Pirolli M, Quigley J, Quach D, Smith P, Stryker S, Liede A. (2015) Estimating high-risk castration resistant prostate cancer (CRPC) using electronic health records. Can J Urol 22(4):7858–7864.
16. Saad F, Mehra M, Small EJ, Lawson J, Dasgupta A, Hadaschik BA, Uemura H, Smith MR. (2018) PD10-04 A POPULATION-BASED STUDY OF THE ASSOCIATION OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN DOUBLING TIME (PSADT) WITH METASTASIS-FREE SURVIVAL (MFS) AND OVERALL SURVIVAL (OS) IN NONMETASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (NMCRPC) PATIENTS (PTS). Journal of Urology 199(4S):
17. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dane za rok 2017. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
18. Fundament T, Romańska E, Żerda I. (2020) Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa.
19. Sartor AO. (2019) Risk factors for prostate cancer. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer>.
20. Wolski Z, Pokrywka Ł, Bryczkowski M, Drewna T. (2007) Badanie stercza palcem przez odbytnicę (DRE) jako wstępna ocena stadium miejscowego zaawansowania raka u pacjentów kwalifikowanych do prostatektomii radykalnej. Urologia Polska 60(1):.
21. Swolkień M, Pilch P, Juszczak K, Drewniak T, Maciukiewicz P. (2013) Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego z wykorzystaniem oceny stężenia swoistego antygeny sterczowego - przegląd literatury. Przegląd Urologiczny 6(82):.

22. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA. (2004) Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N. Engl. J. Med.* 350(22):2239–2246.
23. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Grading Committee. (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am. J. Surg. Pathol.* 40(2):244–252.
24. Gleason Score and Grade Group. Prostate Cancer Foundation Dostęp: <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/diagnosis-staging-prostate-cancer/gleason-score-isup-grade/>.
25. Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. (2015) Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLoS ONE* 10(10):e0139440.
26. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bublely GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, i in. (2008) Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J. Clin. Oncol.* 26(7):1148–1159.
27. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, Tombal B, Damiao R, Marx G, Miller K, Van Veldhuizen P, Morote J, Ye Z, Dansey R, Goessl C. (2013) Denosumab and Bone Metastasis-Free Survival in Men With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analyses by Baseline Prostate-Specific Antigen Doubling Time. *JCO* 31(30):3800–3806.
28. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Evans CP, Kim C-S, Kimura G, Miller K, Saad F, Bjartell AS, Borre M, Mulders P, i in. (2017) Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur. Urol.* 71(2):151–154.
29. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. (2015) Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 26(5):69–77.
30. Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. (2012) Epidemiology of castration resistant prostate cancer: A longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiology* 36(6):e349–e353.
31. Aly M, Leval A, Schain F, Liwing J, Lawson J, Vágó E, Nordström T, Andersson TM-L, Sjöland E, Wang C, Eloranta S, Akre O. (2020) Survival in patients diagnosed with castration-resistant prostate cancer: a population-based observational study in Sweden. *Scandinavian Journal of Urology* 54(2):115–121.
32. Huang Y, Jiang X, Liang X, Jiang G. (2018) Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. *Oncol Lett* 15(5):6063–6076.
33. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoshik A, Sternberg CN. (2018) Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 378(26):2465–2474.
34. (2020) Wytuczne NCCN. Prostate Cancer. Version 1.2020. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
35. ChPL Nubeqa. (31.3.2020).
36. (2020) ChPL Erleada. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf (26.3.2020).
37. (2020) ChPL Xtandi. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pl.pdf (26.3.2020).
38. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, Briganti A, Bristow RG, Chi KN, Clarke N, Davis ID, Bono J de, Drake CG, Duran I, Eeles R, i in. (2020) Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *European Urology* S0302283820300488.
39. Saad F, Aprikian A, Finelli A, Fleshner NE. (2019) 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc* 13(10):307–324.
40. HTA Consulting. Ikar PRO. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (25.3.2020).
41. (2020) Zarządzenie nr 23/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/293/7106/1/2019_184_dsoz.zip (26.3.2020).
42. pCODR. (2019) Rekomendacje CADTH. Darolutamide (Nubeqa) for Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer – Initial Recommendation. Dostęp: <https://www.cadth.ca/darolutamide-nubeqa-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details> (25.3.2020).
43. NICE. Rekomendacja NICE. Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10476> (25.3.2020).
44. AOTMiT. (2020) Rekomendacja AOTMiT. Rekomendacja nr 22/2020 z dnia 12 marca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erleada

- (apalutmid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/297/REK/RP_22_2020_Erleada_KW.pdf (25.3.2020).
45. pCODR. (2018) Rekomendacja CADTH. Apalutamide (Erleada) in combination with androgen deprivation therapy (ADT) for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) who have no detectable distant metastases by either computed tomography (CT) scan, magnetic resonance imaging (MRI), or technetium-99m bone scan. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_apalutamide_erleada_crpc_fn_rec.pdf (25.3.2020).
 46. HAS. (2019) Rekomandacja HAS. Apalutamid (Erleada) w leczeniu pacjentów z nmCRPC. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17640_ERLEADA_PIC_INS_Avis2_CT17640.pdf (25.3.2020).
 47. (2019) IQWIG 2019 (Nr. 762). Apalutamid. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A19-09_Apalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf (1.4.2020).
 48. (2019) IQWIG 2019 (Addendum). Apalutamid. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A19-51_Apalutamid_Addendum-to-Commission-A19-09_V1-0.pdf (1.4.2020).
 49. PBAC. (2018) Rekomendacja PBAC. Apalutamide for treatment of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) at high risk of distant metastases. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/apalutamide-psd-november-2018.pdf> (25.3.2020).
 50. PBAC. (2019) Rekomendacja PBAC. Apalutamide for treatment of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) at high risk of distant metastases. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/apalutamide-psd-july-2019.pdf> (25.3.2020).
 51. SMC. (2020) Rekomendacja SMC. Apalutamide (Erleada) in adult men for the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer (NM-CRPC) who are at high risk of developing metastatic disease. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5056/apalutamide-erleada-non-sub-final-jan-2020-for-website.pdf> (25.3.2020).
 52. NICE. Rekomendacja NICE. Apalutamide for treating non-metastatic, hormone-relapsed prostate cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10377> (25.3.2020).
 53. SMC. (2019) Rekomendacja SMC. Enzalutamide (Xtandi) for the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4779/enzalutamide-xtandi-final-sept-2019-for-website.pdf> (25.3.2020).
 54. NICE. (2019) Rekomendacja NICE. Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta580/resources/enzalutamide-for-hormonerelapsed-nonmetastatic-prostate-cancer-pdf-82607196552901> (25.3.2020).
 55. (2019) IQWIG 2019 (Nr. 726). Enzalutamid. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A18-80_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf (1.4.2020).
 56. (2019) IQWIG 2019 (Addendum). Enzalutamide. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A19-34_Enzalutamid_Addendum-zum-Auftrag-A18-80_V1-0.pdf (1.4.2020).
 57. pCODR. (2019) Rekomendacja CADTH. Enzalutamide (Xtandi) in combination with androgen deprivation therapy (ADT) for the treatment of patients with high-risk, non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10149Enzalutamidenm-CRPC_FnRec_EarlyConv_2019-03-26-v4_Post_26Mar2019_final.pdf (25.3.2020).
 58. HAS. (2019) Rekomandacja HAS. Enzalutamid (Xtandi) w leczeniu pacjentów z nmCRPC. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17551_XTANDI_PIC_EI_Avis2_CT17551.pdf (25.3.2020).
 59. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, i in. (2018) Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 378(15):1408–1418.
 60. (2018) Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer: considerations for metastasis-free survival endpoint in clinical trials. Guidance for Industry. Draft guidance. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nonmetastatic-castration-resistant-prostate-cancer-considerations-metastasis-free-survival-endpoint>.
 61. (2018) Assessment report. Xtandi. EMA/41918/2019. EMA.
 62. Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. (2019) Relationship Between Metastasis-free Survival and Overall Survival in Patients With Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer* S1558767319303349.
 63. Mori A, Hashimoto K, Koroki Y, Wu DB-C, Masumori N. (2019) The correlation between metastasis-free survival and overall survival in non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from the Medical Data Vision claims database in Japan. *Curr Med Res Opin* 35(10):1745–1750.
 64. Gagnon R, Alimohamed NS, Batuyong E, Chow A, Lee-Ying RM. (2019) Metastasis-free survival as a predictor of overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *JCO* 37(7_suppl):201–201.

65. (2015) Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2_en.pdf.
66. ChPL Zoladex. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=7472-c> (26.3.2020).
67. ChPL Zoladex LA. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=8441-c> (26.3.2020).
68. ChPL Xanderla. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=36636-c> (26.3.2020).
69. ChPL Xanderla LA. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=36635-c> (26.3.2020).
70. ChPL Reseligo 3,6 mg. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=36635-c> (26.3.2020).
71. ChPL Reseligo 10,8 mg. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=35659-c> (26.3.2020).
72. Rejestr produktów leczniczych. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (31.3.2020).
73. ChPL Eligard 7,5 mg. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=13639-c> (26.3.2020).
74. ChPL Eligard 22,5 mg. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=13640-c> (26.3.2020).
75. ChPL Eligard 45 mg. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=18977-c> (26.3.2020).
76. ChPL Leuprostin 3,6 mg. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23930-c> (26.3.2020).
77. ChPL Leuprostin 5 mg. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23931-c> (26.3.2020).
78. ChPL Diphereline SR 3,75 mg. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9440-c> (26.3.2020).
79. ChPL Diphereline SR 11,25 mg. Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=10371-c> (26.3.2020).
80. (2020) ChPL Firmagon. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/firmagon-epar-product-information_pl.pdf (26.3.2020).
81. Graham S.D., Keane T.E. Simple Orchiectomy Glenn's Urologic Surgery 2009.
82. Surgery encyclopedia. Orchiectomy. Dostęp: <https://www.surgeryencyclopedia.com/La-Pa/Orchiectomy.html> (26.3.2020).
83. NCI. (2020) Zalecenia NIH. Prostate Cancer Treatment –Health Professional Version. Dostęp: https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq#_84 (26.3.2020).
84. Cancer Research UK. (2019) Prostate Cancer. Treatment for prostate cancer. Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/treatment>.

11. Spis tabel

Tabela 1.	Kryteria diagnostyczne nmCRPC	9
Tabela 2.	Odsetek pacjentów z nmCRPC z wysokim ryzykiem przerzutów	12
Tabela 3.	Ryzyko obecności raka gruczołu krokowego przy niskich stężeniach PSA [22]	14
Tabela 4.	Klasyfikacja TNM według UICC (8. edycja z 2017 r.) [5]	15
Tabela 5.	Grupy rokownicze według skali Gleasona [23, 24]	16
Tabela 6.	Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona	17
Tabela 7.	Model stanów klinicznych opracowany przez PCWG [25]	17
Tabela 8.	Zarejestrowane leki z grupy antyandrogenów drugiej generacji	21
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w xx	22
Tabela 10.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu ARAMIS wśród pacjentów z nmCRPC [16]	29
Tabela 11.	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniu: Nowotwory złośliwe – Rak prostaty [40]	32
Tabela 12.	Leki dostępne w ramach programu lekowego B.56 Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [40]	33
Tabela 13.	Wycena procedur w leczeniu szpitalnym, katalog grup (1a) oraz katalog produktów onkologicznych (3b) [41]	34
Tabela 14.	Leki uwzględnione w katalogu chemioterapii w przedmiotowym wskazaniu (bikalutamid) [40]	34
Tabela 15.	Rekomendacje finansowe wydane dla interwencji i potencjalnych komparatorów w przedmiotowym wskazaniu	36
Tabela 16.	Zestawienie badań dla ocenianej interwencji i potencjalnych komparatorów	39
Tabela 17.	Wyniki badań przedstawiające korelację pomiędzy MFS a OS	43
Tabela 18.	Podsumowanie argumentów za wyborem komparatora dla DAR w ramach analiz HTA	45
Tabela 19.	Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy	48
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach po zastosowaniu APA [36]	58
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane u mężczyzn w badaniach po zastosowaniu gosereliny [66–71]	61
Tabela 22.	Preparaty gosereliny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [40, 72]	61
Tabela 23.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach po zastosowaniu leuproreliny	65
Tabela 24.	Preparaty leuproreliny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [40, 72]	66
Tabela 25.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach po zastosowaniu tryptoreliny [78, 79]	69
Tabela 26.	Preparaty tryptoreliny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [40, 72]	69
Tabela 27.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach po zastosowaniu degareliksu [80]	72
Tabela 28.	Preparaty degareliksu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [40, 72]	72
Tabela 29.	Leki uwzględnione w katalogu chemioterapii w przedmiotowym wskazaniu [40]	74

12. Spis wykresów

Wykres 1.	Nowe przypadki i zgony wśród mężczyzn z powodu nowotworów złośliwych na świecie (GLOBOCAN 2018) [1]	11
Wykres 2.	Częstość zachorowań i zgonów z powodu nowotworów wśród mężczyzn w 2017 roku w Polsce (dane KRN) [17]	12
Wykres 3.	Ryzyko względne wystąpienia przerzutów do kości lub zgonu w zależności od PSADT [27].....	19
Wykres 4.	Zależność pomiędzy MFS a OS dla całej populacji z badania SPARTAN w zależności od statusu choroby przerzutowej w 6. (A), 9. (B) i 12. (C) miesiącu.....	42

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Rozwój raka gruczołu krokowego do stanu klinicznego nmCRPC	10
Rysunek 2. Model stanów klinicznych opracowany przez PCWG	18
Rysunek 3. Zalecenia NCCN 2020 dotyczące terapii nmCRPC.....	25

Aneks A. Charakterystyka komparatorów

13.1. Apalutamid

Grupa farmakoterapeutyczna

Terapia hormonalna, kod ATC: L02BB05 [36].

Mechanizm działania

APA jest selektywnym inhibitorem receptora androgenowego (AR), który wiąże się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR zapobiegając translokacji kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego, hamując wiązanie DNA blokuje transkrypcję zależną od AR, nie wykazując przy tym aktywności agonistycznej receptora androgenowego. Leczenie APA zmniejsza proliferację komórek nowotworowych i nasila apoptozę, prowadząc do silnej aktywności przeciwnowotworowej [36].

Postać farmaceutyczna

APA, produkt leczniczy Erleada® 60 mg występuje w postaci tabletki powlekanej [36].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Erleada® jest wskazany w leczeniu:

- nmCRPC u dorosłych mężczyzn z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów;
- W skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT) w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami, wrażliwego na hormony (mHSPC) u dorosłych mężczyzn [36].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i prowadzić lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Zalecana dawka to 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) doustnie w jednorazowej dawce dobowej. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny [36].

Przeciwwskazania

APA przeciwwskazany jest w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego. Dodatkowo ze względu na brak badań analizujących obecność APA lub jego metabolitów w spermie leczonych pacjentów oraz przeciwwskazanie do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, w trakcie trwania ciąży oraz w okresie karmienia piersią wskazuje się na konieczność stosowania prezerwatyw oraz innej skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu [36].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Erleada® u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub innymi czynnikami predysponującymi. W przypadku wystąpienia drgawek u pacjenta w trakcie terapii należy trwale odstawić leczenie. Ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może zwiększać się u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy;
- Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Erleada® należy ocenić u pacjentów ryzyko złamań i upadków, a także kontynuować obserwację i postępować zgodnie z ustalonymi wytycznymi leczenia i rozważyć zastosowanie środków wzmacniających kości;
- Ze względu na ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, w tym zdarzeń prowadzących do zgonu należy obserwować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby niedokrwiennej serca a postępowanie z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak nadciśnienie, cukrzyca lub dyslipidemia, optymalizować zgodnie ze standardem opieki;
- APA jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych dlatego przed rozpoczęciem terapii należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych;
- Należy unikać jednoczesnego stosowania APA z warfaryną i lekami przeciwzakrzepowymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Erleada® jest stosowany jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi metabolizowanymi przy udziale CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego;
- Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania APA u pacjentów z istotną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową (schorzenia wyszczególnione w protokole stanowiły kryteria wykluczenia z badań klinicznych) co należy uwzględnić przepisując produkt leczniczy Erleada®. W razie potrzeby należy leczyć te stany zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi leczenia po rozpoczęciu terapii APA;
- Deprywacja androgenowa może wydłużać odstęp QT. Należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT uwzględniając możliwość wystąpienia u tych pacjentów częstoskurczu komorowego typu *Torsade de pointes* [36].

Zdarzenia niepożądane

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są zmęczenie (26%), wysypka (26% każdego stopnia i 6% stopnia 3. lub 4.), nadciśnienie (22%), uderzenia gorąca (18%), ból stawów (17%), biegunka (16%), upadki (13%) i zmniejszenie masy ciała (13%). Zestawienie przedstawiające zdarzenia niepożądane, które w badaniach klinicznych dla APA występowały bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach po zastosowaniu APA [36]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Uderzenia gorąca, nadciśnienie, biegunka, wysypka, złamania, ból stawów, zmęczenie, zmniejszenie masy ciała, upadki	Niedoczynność tarczycy (zwiększone stężenie tyreotropiny we krwi, zmniejszone stężenie tyroksyny, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny, zmniejszone stężenie trójiodotyroniny), hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, zaburzenia smaku, świąd, skurcze mięśni

Status rejestracyjny

APA (produkt leczniczy Erleada[®], podmiot odpowiedzialny Janssen Cilag International NV) w dniu 14. stycznia 2019 roku otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [36].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18. lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1. marca 2020 roku APA nie jest obecnie refundowany w Polsce [40].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Dostępnym preparatem APA w Polsce jest Erleada[®], której wytwórcą jest Janssen Cilag International NV [40].

13.2. Goserelina

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w terapii hormonalnej, kod ATC: L02A E03 [66–71].

Mechanizm działania

Goserelina jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu – gonadoliberyny – GnRH. W wyniku długotrwałego podawania goserelina hamuje wydzielanie przez przysadkę hormonu luteinizującego (LH), co prowadzi do zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn w trakcie trwania terapii [66–71].

Postać farmaceutyczna

Goserelina występuje w postaci implantu w ampułko-strzykawce do podawania podskórnego, w dwóch dawkach:

- 3,6 mg gosereliny w postaci octanu gosereliny [66, 68, 70];
- 10,8 mg gosereliny w postaci octanu gosereliny [67, 69, 71].

Wskazania do stosowania

Goserelina jest wskazana w leczeniu raka gruczołu krokowego, w następujących przypadkach:

- Leczenie raka gruczołu krokowego z przerzutami;
- Leczenie miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, jako metoda alternatywna do chirurgicznej kastracji;
- Leczenie uzupełniające po radioterapii u pacjentów z ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku nawrotu;
- Leczenie neoadjuwantowym przed rozpoczęciem radioterapii u pacjentów z ograniczonym do narządu lub miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, o wysokim ryzyku nawrotu;
- Leczeniu uzupełniającym po radykalnej prostatektomii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego o wysokim ryzyku postępu choroby [66–71].

Ponadto lek jest zarejestrowany we wskazaniach innych niż leczenia raka prostaty, m.in.:

- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne;
- Jako terapia alternatywna do chemioterapii w standardowym leczeniu wczesnego raka piersi z dodatnimi receptorami estrogenowymi u kobiet przed- i okołomenopauzalnym;
- Łagodzenie objawów choroby, w tym bólu oraz zmniejszenie rozmiarów i liczby zmian w leczeniu endometriozy;
- Wstępne ścięczenie endometrium przed zabiegiem ablacji lub resekcji;
- W połączeniu z preparatami żelaza w celu poprawy parametrów hematologicznych u pacjentek z niedokrwistością przed zabiegiem operacyjnym w leczeniu włókniaków macicy;
- Zahamowanie czynności przysadki jako przygotowanie do superowulacji w rozrodzie wspomaganym [66, 68, 70].

Dawkowanie i sposób podawania

W leczeniu dorosłych mężczyzn:

- jeden implant zawierający 3,6 mg gosereliny podaje się co 28 dni poprzez wstrzyknięcie w przednią ścianę brzucha [66, 68, 70].
- jeden implant zawierający 10,8 mg gosereliny podaje się co 12 tygodni poprzez wstrzyknięcie w przednią ścianę brzucha [67, 69, 71].

Nie ma konieczności zmiany dawki produktu u pacjentów z niewydolnością wątroby oraz pacjentów z niewydolnością nerek. Należy zachować szczególną ostrożność podając implant pacjentom o niskim wskaźniku masy ciała (*Body Mass Index*, BMI) i/lub otrzymujących leki przeciwkrzepliwe [66–71].

Przeciwwskazania

Produkt jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku stwierdzonej nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [66–71].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Należy zachować szczególną ostrożność podając produkt w postaci implantu pacjentom o niskim BMI i /lub otrzymującym leki przeciwkrzepliwe ze względu na możliwość urazów w miejscu podania (ból, krwiak, krwawienie i uszkodzenie naczyń) w rzadkich przypadkach prowadzących do uszkodzenia naczyń i wstrząsu krwotocznego wymagającego przetoczenia krwi i interwencji chirurgicznej;
- Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia niedrożności moczowodów lub kompresji kręgow z uciskiem na rdzeń kręgowy. Zalecana jest uważna obserwacja pacjentów podczas pierwszego miesiąca leczenia. W przypadku pojawienia się lub rozwinięcia objawów takich jak ucisk na rdzeń kręgowy lub zaburzenia czynności nerek spowodowane niedrożnością moczowodów, należy podjąć standardowe leczenie takich powikłań;
- Należy rozważyć zastosowanie antyandrogeny trzy dni przed i trzy tygodnie po wstrzyknięciu pierwszego implantu w celu zapobiegania wystąpienia zwiększonego stężenia testosteronu w początkowym okresie stosowania analogów GnRH;
- Stosowanie analogów GnRH może powodować redukcję wysycenia mineralnego kości. Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów dodatkowo zagrożonych wystąpieniem osteoporozy;
- Należy dokładnie obserwować pacjentów ze stwierdzoną depresją i nadciśnieniem ze względu na możliwość wystąpienia zmian nastroju i depresji;
- U mężczyzn przyjmujących analogi GnRH obserwowano zmniejszoną tolerancję glukozy dlatego należy kontrolować stężenie glukozy we krwi w trakcie leczenia;

- Należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstępn QT uwzględniając możliwość wystąpienia u tych pacjentów częstoskurczu komorowego typu *Torsade de pointes* [66–71].

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane, które w badaniach dla gosereliny występowały bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane u mężczyzn w badaniach po zastosowaniu gosereliny [66–71]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zmniejszenie popędu płciowego, zaczerwienienie twarzy, nadmierna potliwość	Zaburzenia tolerancji glukozy, zmiany nastroju, w tym depresja, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, parestezje, ucisk na rdzeń kręgowy, wysypka, ból kości, ginekomastia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, redukcja wysycenia mineralnego kości, zwiększenie masy ciała

Status rejestracyjny

W Polsce zarejestrowanych jest 6 produktów leczniczych (Zoladex, Zoladex LA, Xanderla, Xanderla LA, Reseligo) zawierających goserelinę w różnej dawce. Zestawienie produktów wraz z datą dopuszczenia do obrotu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22) [72].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku preparaty Zoladex, Zoladex LA, Xanderla, Xanderla LA, Reseligo (3,6 mg; 10,8 mg) zawierające goserelinę są obecnie refundowane w Polsce w ramach wykazu otwartego: Grupa limitowa 129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę [40].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 22.
Preparaty gosereliny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [40, 72]

Preparat	Data rejestracji	Typ procedury	Refundacja w Polsce	Wytwórca
Zoladex	23.02.1994	NAR	TAK	AstraZeneca AB
Zoladex LA	12.08.1998	NAR	TAK	AstraZeneca AB

Preparat	Data rejestracji	Typ procedury	Refundacja w Polsce	Wytwórca
Xanderla	04.10.2017	DCP	TAK	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o
Xanderla LA	04.10.2017	DCP	TAK	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o
Reseligo (3,6 mg)	31.12.2015	DCP	TAK	Alvogen IPCo S.àr.l.
Reseligo (10,8 mg)	31.12.2015	DCP	TAK	Alvogen IPCo S.àr.l.

NAR – procedura narodowa; **DCP** – procedura zdecentralizowana

13.3. Leuprorelina

Zarejestrowanych jest kilka produktów zawierających leuprorelinę (Tabela 24). W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę produktów finansowanych ze środków publicznych (Eligard i Leuprostin) we wnioskowanym

Grupa farmakoterapeutyczna

Hormony i ich pochodne; analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę, kod ATC: L02AE02 [73–77].

Mechanizm działania

Leuprorelina jest syntetycznym analogiem uwalnianego z podwzgórza czynnika GnRH, który kontroluje uwalnianie z przedniego płata przysadki gonadotropowego hormonu luteinizującego LH i hormonu folikulotropowego FSH. Hormony te z kolei stymulują syntezę steroidów gonadalnych. W przeciwieństwie do fizjologicznego GnRH, uwalnianego z podwzgórza w sposób pulsujący, octan leuproreliny blokuje podczas długotrwałego leczenia w sposób ciągły receptory GnRH w przysadce, a po początkowej krótkotrwałej stymulacji powoduje ich niewrażliwość prowadząc do przemijającego hamowania uwalniania gonadotropin z przysadki, po którym następuje zmniejszenie stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego.

Niskie stężenie testosteronu wpływa na spowolnienie wzrostu rakowej tkanki gruczołu krokowego, która fizjologicznie stymulowana jest przez dihydrotestosteron wytwarzany przez redukcję testosteronu w komórkach gruczołu krokowego [73–77].

Postać farmaceutyczna

Produkt leczniczy **Eligard** występuje w postaci ampułko-strzykawki z proszkiem i rozpuszczalnikiem do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, w 3 dawkach, tj.:

- 7,5 mg octanu leuproreliny, co odpowiada 6,96 mg leuproreliny [73];
- 22,5 mg octanu leuproreliny, co odpowiada 20,87 mg leuproreliny [74];
- 45 mg octanu leuproreliny, co odpowiada 41,7 mg leuproreliny [75].

Produkt leczniczy **Leuprostin** występuje w postaci implantu w ampułko-strzykawce, w dwóch dawkach, tj.:

- 3,6 mg leuproreliny w postaci octanu leuproreliny [76];
- 5 mg leuproreliny w postaci octanu leuproreliny [77].

Wskazania do stosowania

Eligard:

- Leczenie hormonozależnego, zaawansowanego raka gruczołu krokowego;
- W połączeniu z radioterapią, w leczeniu hormonozależnego raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego i hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego [73–75].

Leuprostin:

- Paliatywne leczenie pacjentów z zaawansowanym, hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego;
- Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym, hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego w połączeniu z radioterapią i po radioterapii;
- Leczenie w połączeniu z radioterapią hormonozależnego raka ograniczonego do gruczołu krokowego u pacjentów z umiarkowanym i dużym ryzykiem [76, 77].

Dawkowanie i sposób podawania

Eligard:

- Eligard 7,5 mg stosuje się w postaci podskórnego wstrzyknięcia co miesiąc. Po wstrzyknięciu roztworu tworzy się stały rezerwuar produktu leczniczego, co zapewnia ciągłe uwalnianie octanu leuproreliny przez jeden miesiąc;
- Eligard 22,5 mg stosuje się w postaci podskórnego wstrzyknięcia co trzy miesiące. Po wstrzyknięciu roztworu tworzy się stały rezerwuar produktu leczniczego, co zapewnia ciągłe uwalnianie octanu leuproreliny przez trzy miesiące;
- Eligard 45 mg stosuje się w postaci podskórnego wstrzyknięcia co sześć miesięcy. Po wstrzyknięciu roztworu tworzy się stały rezerwuar produktu leczniczego, co zapewnia ciągłe uwalnianie octanu leuproreliny przez sześć miesięcy [73–75].

Leuprostin:

- Implant wstrzykuje się podskórnym w przednią ścianę jamy brzusznej;
- Zalecaną dawką jest pojedyncza dawka 3,6 mg leuproreliny raz w miesiącu. W wyjątkowych przypadkach po drugim podaniu można opóźnić kolejną dawkę produktu leczniczego o

maksymalnie 2 tygodnie, zazwyczaj bez zmniejszenia skuteczności działania terapeutycznego u większości pacjentów, lub

- Pojedyncza dawka 5 mg leuproreliny co 3 miesiące. Jeśli w wyjątkowych przypadkach termin podania kolejnej dawki jest przesunięty maksymalnie o 4 tygodnie, skuteczność lecznicza u większości pacjentów nie powinna być zmniejszona [76, 77].

Przeciwwskazania

Stosowanie produktu jest przeciwwskazane w przypadku:

- Nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Potwierdzonego braku zależności raka od działania hormonów;
- Pacjentów poddanych uprzednio orchidektomii (Eligard);
- W monoterapii u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, u których stwierdza się ucisk na rdzeń kręgowy lub przerzuty do kręgosłupa (Eligard);
- Kobiet i dzieci [73–77].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- U pacjentów leczonych agonistami GnRH, takimi jak leuprorelina, istnieje zwiększone ryzyko depresji. Pacjentów należy poinformować o takim zagrożeniu i w razie wystąpienia objawów zastosować właściwe leczenie;
- Ze względu na krótkotrwałe zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy na początku leczenia, co może przemijająco nasilić objawy choroby, stan pacjentów z ryzykiem powikłań neurologicznych, przerzutów do kręgosłupa i zwężenia dróg moczowych należy w pierwszych tygodniach leczenia w miarę możliwości poddawać stałej kontroli, tak jak w wypadku pacjentów hospitalizowanych;
- Należy rozważyć dodatkowe podawanie odpowiedniego leku hamującego wydzielanie androgenów w początkowym etapie leczenia w celu złagodzenia możliwych następstw początkowego zwiększenia stężenia testosteronu i nasilenia objawów klinicznych;
- Powodzenie leczenia należy oceniać w regularnych odstępach przez badanie kliniczne i kontrolowanie aktywności fosfataz i (lub) stężenia PSA oraz testosteronu w surowicy;
- Hipogonadyzm związany z długotrwałym leczeniem analogami GnRH i/lub usunięciem jąder może prowadzić do osteoporozy ze zwiększonym ryzykiem złamań. U pacjentów obarczonych dużym ryzykiem wspomagające leczenie bisfosfonianem może zapobiec demineralizacji kości;
- U niektórych pacjentów leczonych GnRH notowano zmiany tolerancji glukozy dlatego należy ściśle kontrolować stan pacjentów z cukrzycą;

- Należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstępn QT uwzględniając możliwość wystąpienia u tych pacjentów częstoskurczu komorowego typu *Torsade de pointes*;
- Pacjentów leczonych agonistami GnRH należy monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów wskazujących na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego i postępować zgodnie z obecną praktyką kliniczną (Eligard);
- W badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o rzadkich przypadkach krwotoku do przysadki po podaniu agonistów GnRH. W przypadku wystąpienia objawów konieczna jest natychmiastowa pomoc lekarza (Eligard);
- Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych octanem leuproreliny, niezależnie od historii występowania lub nie występowania u nich czynników predysponujących. W przypadku drgawek należy postępować zgodnie z obecną praktyką kliniczną (Eligard);
- W związku ze stosowaniem agonistów GnRH zgłaszano przypadki niedrożności moczowodu i ucisku rdzenia kręgowego, które mogą przyczynić się do paraliżu z powikłaniami śmiertelnymi lub bez nich. Jeśli wystąpi kompresja rdzenia kręgowego lub zaburzenia czynności nerek należy wszcząć standardowe leczenie tych powikłań. Pacjentów z przerzutami do kręgosłupa lub do mózgu, jak również pacjentów z niedrożnością dróg moczowych należy bardzo dokładnie monitorować podczas kilku pierwszych tygodni leczenia (Eligard) [73–77];

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane, które w badaniach dla leuproreliny występowały bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach po zastosowaniu leuproreliny

Preparat	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Eligard [73–75]	Uderzenia gorąca, wybroczyny, rumień, zmęczenie, pieczenie w miejscu podania, zaburzenia czucia w miejscu podania	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nudności, biegunka, zapalenie żołądka i jelit / zapalenie okrężnicy, świąd, pocenie nocne, ból stawów, ból kończyn, ból mięśni, sztywność, osłabienie, rzadkie oddawanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, bolesne oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, skąpomocz, tkliwość piersi, zanik jąder, ból jąder, bezpłodność, przerost gruczołów piersiowych, zaburzenia wzrodu, zmniejszona wie kość prącia, złe samopoczucie, ból w miejscu podania, zasinienie w miejscu podania, kłucie w miejscu podania, zaburzenia hematologiczne, niedokrwistość, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, wydłużenie czasu krzepnięcia

Preparat	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Leuprostin [76, 77]	Uderzenia gorąca z napadowym poceniem się, ból kości, zmniejszone libido i potencja, nasilone pocenie się, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie wielkości jąder, nasilone pocenie się, reakcje w miejscu wkłucia	Zwiększenie apetytu, zaburzenia snu, zmiany nastroju, depresja, parestezje, oddawanie moczu w nocy, bolesne oddawanie moczu, częstomocz, zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, bóle głowy, nudności i/lub wymioty, ból stawów i/lub pleców, miastenia, ból krocza, ból w nadbrzuszu, ginekomastia, odczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, ogólne osłabienie, zwiększenie aktywności LDH, aminotransferaz, gamma-GT i fosfatazy zasadowej

Status rejestracyjny

W Polsce zarejestrowanych jest 9 produktów leczniczych zawierających leuprorelinę w różnych dawkach. Zestawienie produktów wraz z datą dopuszczenia do obrotu przedstawiono w tabeli poniżej Tabela 24 [72].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku produkty lecznicze: Eligard i Leuprostin są obecnie refundowane w Polsce w ramach wykazu otwartego: Grupa limitowa 129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę [40].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 24.
Preparaty leuproreliny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [40, 72]

Preparat	Data rejestracji	Typ procedury	Refundacja w Polsce	Wytwórca
Eligard (7,5 mg)	15.04.2005	MRP	TAK	Astellas Pharma Sp. z o.o.
Eligard (22,5 mg)	15.04.2005	MRP	TAK	Astellas Pharma Sp. z o.o.
Eligard (45 mg)	24.01.2008	MRP	TAK	Astellas Pharma Sp. z o.o.
Leuprostin (3,6 mg)	20.01.2011	MRP	TAK	Sandoz GmbH
Leuprostin (5 mg)	20.01.2011	MRP	TAK	Sandoz GmbH
Lucrin Depot (3,75 mg)	23.10.1996	NAR	NIE	AbbVie Polska Sp. z o.o.
Lucrin Depot (11,25 mg)	28.05.1999	NAR	NIE	AbbVie Polska Sp. z o.o.
Lutrate Depot (3,75 mg)	02.05.2013	MRP	NIE	Angelini Pharma Österreich GmbH
Lutrate Depot (22,5 mg)	20.11.2015	DCP	NIE	Angelini Pharma Österreich GmbH

MRP – procedura wzajemnego uznania; NAR – procedura narodowa; DCP – procedura zdecentralizowana

13.4. Tryptorelina

Zarejestrowanych jest kilka produktów zawierających tryptorelinę (Tabela 26). W niniejszym rozdziale przedstawiono charakterystykę produktów finansowanych ze środków publicznych (Diphereline SR 3,75 mg i Diphereline SR 11,25 mg) we wnioskowanym

Grupa farmakoterapeutyczna

Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), kod ATC: L02AE04 [78, 79].

Mechanizm działania

Tryptorelina jest syntetycznym analogiem naturalnego GnRH regulującego biosyntezę i uwalnianie przez przysadkę mózgową LH i FSH. Tryptorelina pobudza przysadkę mózgową do wydzielania LH i FSH silniej niż gonadorelina podawana w porównywalnej dawce, a czas jej działania jest dłuższy. Zwiększenie stężeń LH i FSH początkowo prowadzi do zwiększenia stężeń testosteronu w surowicy krwi u mężczyzn. Dalsze podawanie agonisty GnRH skutkuje zahamowaniem wydzielania LH i FSH przez przysadkę mózgową co prowadzi do zmniejszenia steroidogenezy, przez co testosteronu w surowicy krwi u mężczyzn zmniejsza się do wartości pokastracyjnych [78, 79].

Postać farmaceutyczna

Tryptorelina, produkt leczniczy Diphereline SR 3,75 mg występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań. 1 fiołka zawiera 3,75 mg tryptoreliny w postaci octanu tryptoreliny [78].

Tryptorelina, produkt leczniczy Diphereline SR 11,25 mg występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań. 1 fiołka zawiera 11,25 mg tryptoreliny w postaci pamoinianu tryptoreliny [79].

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania tryptoreliny u mężczyzn:

- Leczenie raka gruczołu krokowego kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych;
- Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego [78, 79].

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w leczeniu raka gruczołu krokowego:

- Diphereline SR 3,75 mg – jedno wstrzyknięcie domięśniowe co cztery tygodnie [78];

- Diphereline SR 11,25 mg – jedno wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne preparatu o przedłużonym uwalnianiu co 3 miesiące [79].

U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami opornym na kastrację, niepoddającym się leczeniu operacyjnemu, otrzymujących tryptorelinę oraz kwalifikujących się do leczenia inhibitorami biosyntezy androgenów, leczenie tryptoreliną powinno być kontynuowane [78, 79].

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na GnRH, jej analogi GnRH lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Kobiety: ciąża i okres karmienia piersią [78, 79].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Stosowanie agonistów GnRH może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości prowadząc do osteoporozy oraz wzrostu ryzyka złamań kości. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka wystąpienia osteoporozy;
- W rzadkich przypadkach stosowanie analogów GnRH może ujawnić obecność wcześniej nierozpoznanego gruczolaka wywodzącego się z komórek gonadotropowych przysadki, co może prowadzić do udaru przysadki;
- Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia epizodu depresyjnego u pacjentów będących w trakcie leczenia agonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę, takimi jak tryptorelina;
- Podobnie jak inni agoniści GnRH, tryptorelina początkowo powoduje przejściowe zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy krwi, w wyniku czego w pierwszych tygodniach leczenia mogą wystąpić pojedyncze przypadki przejściowego zaostrzenia objawów raka gruczołu krokowego. W początkowej fazie leczenia należy rozważyć zastosowanie dodatkowo odpowiedniego przeciwandrogenu, aby przeciwdziałać początkowemu zwiększeniu stężenia testosteronu w surowicy krwi i zaostrzeniu objawów klinicznych;
- Podobnie jak w przypadku innych agonistów GnRH, obserwowano pojedyncze przypadki ucisku na rdzeń kręgowy i niedrożności cewki moczowej. W przypadku wystąpienia ucisku na rdzeń kręgowy lub niewydolności nerek należy wdrożyć standardowe leczenie tych powikłań, a w skrajnych przypadkach należy rozważyć natychmiastowe usunięcie jąder. W pierwszych tygodniach leczenia wskazane jest ściśle monitorowanie, zwłaszcza u pacjentów z przerzutami do kręgosłupa i zagrożonych uciskiem na rdzeń kręgowy oraz u pacjentów z niedrożnością dróg moczowych;
- Długotrwała blokada androgenowa w następstwie obustronnego usunięcia jąder albo podawania analogów GnRH wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zmniejszenia gęstości kości i może prowadzić do osteoporozy i zwiększać ryzyko złamania kości.
- Po kastracji chirurgicznej tryptorelina nie powoduje dalszego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy krwi.

- Należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT uwzględniając możliwość wystąpienia u tych pacjentów częstoskurczu komorowego typu *Torsade de pointes* [78, 79].

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane, które w badaniach dla tryptoreliny występowały bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach po zastosowaniu tryptoreliny [78, 79]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Oslabienie, ból pleców, parestezje w kończynach dolnych, zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji, nadmierna potliwość, uderzenia gorąca	Uczucie suchości w jamie ustnej, nudności, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, nadwrażliwość, zwiększenie masy ciała, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn, zawroty głowy, ból głowy, depresja, utrata libido, zaburzenia nastroju, ból miednicy, nadciśnienie tętnicze

Status rejestracyjny

W Polsce zarejestrowanych jest 9 produktów leczniczych zawierających tryptorelinę w różnych dawkach. Zestawienie produktów wraz z datą dopuszczenia do obrotu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26) [72].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku produkty lecznicze: Diphereline SR 3,75 mg i Diphereline SR 11,25 mg są obecnie refundowane w Polsce w ramach wykazu otwartego: Grupa limitowa 129.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę [40].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 26.
Preparaty tryptoreliny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [40, 72]

Preparat	Data rejestracji	Typ procedury	Refundacja w Polsce	Wytwórca
Diphereline 0,1 mg	10.07.2001	NAR	NIE	Ipsen Pharma
Diphereline SR 3,75 mg	03.04.2000	NAR	TAK	Ipsen Pharma

Preparat	Data rejestracji	Typ procedury	Refundacja w Polsce	Wytwórca
Diphereline SR 11,25 mg	31.08.2001	NAR	TAK	Ipsen Pharma
Diphereline SR 22,5 mg	02.03.2011	MRP	NIE	Ipsen Pharma
Decapeptyl 0,1 mg	16.07.2002	NAR	NIE	Ferring GmbH
Decapeptyl Depot	25.07.1995	NAR	NIE	Ferring GmbH
Gonapeptyl Daily	14.05.2009	MRP	NIE	Ferring GmbH
Gonapeptyl Daily	nd	IR	NIE	Delfarma Sp. z o.o
Selvacyl	10.05.2018	MRP	NIE	Ipsen Pharma

MRP – procedura wzajemnego uznania; NAR – procedura narodowa; IR – import równoległy

13.5. Degarelik

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze, kod ATC: L02BX02 [80].

Mechanizm działania

Degarelik jest wybiórczym antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH). Kompetycyjnie i odwracalnie wiąże się z receptorami GnRH przysadki mózgowej powodując zmniejszenie uwalniania gonadotropin LH i FSH, zmniejszając przez to wydzielanie testosteronu przez jądra. Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i reaguje na leczenie, które eliminuje ich źródło [80].

Postać farmaceutyczna

Degarelik, produkt leczniczy Firmagon® występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

- Firmagon® 80 mg – 1 fiolka zawiera 80 g degareliku w postaci octanu, po rozpuszczeniu, 1 ml roztworu zawiera 20 mg degareliku;
- Firmagon® 120 mg – 1 fiolka zawiera 120 g degareliku w postaci octanu, po rozpuszczeniu, 1 ml roztworu zawiera 40 mg degareliku [80].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Firmagon® wskazany jest w leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego [80].

Dawkowanie i sposób podawania

Dawka początkowa degareliksu wynosi 240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde. Następnie 80 mg podawane w jednym wstrzyknięciu podskórne raz w miesiąca jako dawka podtrzymująca. Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać miesiąc po podaniu dawki początkowej.

Firmagon podaje się w postaci wstrzyknięcia podskórnego w okolicy brzucha. Miejsce wstrzyknięcia należy okresowo zmieniać. Wstrzyknięcia należy dokonywać w miejscach, które nie będą narażone na uciskanie [80].

Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [80].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT uwzględniając możliwość wystąpienia u tych pacjentów częstoskurczu komorowego typu *Torsade de pointes*;
- Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność przy leczeniu tych grup pacjentów. Degareliksu nie badano również u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie ciężkiej nieleczzonej astmy, reakcji anafilaktycznych, ciężkiej pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego ;
- W trakcie leczenia degareliksem nie mierzono gęstości kości jednak przewiduje się, że długie okresy supresji testosteronu u mężczyzn będą miały wpływ na gęstość kości na co wskazują również doniesienia w piśmiennictwie medycznym;
- W trakcie leczenia może zmniejszenie tolerancji glukozy dlatego u pacjentów z cukrzycą może być konieczne częstsze kontrolowanie stężenia glukozy, ze względu na możliwość rozwoju lub nasilenia się cukrzycy. Nie badano wpływu degareliksu na stężenia insuliny i glukozy;
- W literaturze medycznej istnieją doniesienia o chorobach sercowo-naczyniowych, takich jak udar niedokrwienny i zawał mięśnia sercowego, u pacjentów leczonych blokadą androgenową. Dlatego należy brać pod uwagę wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [80].

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane, które w badaniach dla degareliksu występowały bardzo często i często przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniach po zastosowaniu degareliksu [80]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Uderzenia gorąca, reakcje w miejscu podania	Niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, biegunka, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, nadmierne pocenie, wysypka, ból mięśniowo-kostny i uczucie rozbicia, ginekomastia, zanik jąder, zaburzenia wzroku, dreszcze, gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne

Status rejestracyjny

W Polsce zarejestrowane są 2 preparaty zawierające tryptorelinę (Firmagon 80 mg i Firmagon 120 mg). Zestawienie produktów wraz z datą dopuszczenia do obrotu przedstawiono w tabeli poniżej Tabela 28 [72].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18. lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1. marca 2020 roku degareliks jest obecnie refundowany w Polsce w ramach wykazu otwartego: Grupa limitowa: 237.0 Leki przeciwnowotworowe – antagoniści hormonów i leki zbliżone – degareliks [40].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 28.
Preparaty degareliksu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [40, 72]

Preparat	Data rejestracji	Typ procedury	Refundacja w Polsce	Wytwórca
Firmagon (80 mg)	17.02.2009	CEN	TAK	Ferring Pharmaceuticals A/S
Firmagon (120 mg)	17.02.2009	CEN	TAK	Ferring Pharmaceuticals A/S

13.6. Kastracja chirurgiczna

Opis zabiegu

Obniżenie poziomu testosteronu można uzyskać poprzez całkowite lub podtorebkowe wycięcie jąder (orchidektomia). Obustronna orchidektomia podtorebkowa wykonywana jest w znieczuleniu miejscowym, regionalnym lub ogólnym. Zabieg polega na chirurgicznym usunięciu jąder przez nacięcie moszny w okolicy szwu pośrodkowego z pozostawieniem w niej przylegających do jąder struktur (z zachowaniem osłonki białawej i najądrzy). Z kolei orchidektomia prosta polega na usunięciu jąder wraz z przylegającymi do nich strukturami. Metoda pozwala na uzyskanie szybkiego i trwałego spadku poziomu testosteronu, którego produkcja w 95% ma miejsce z jądrach. W przeciwieństwie do kastracji farmakologicznej, orchidektomia ma charakter nieodwracalny [81, 82].

Wskazania do stosowania

- Zaawansowany rak gruczołu krokowego wymagający ablacji hormonalnej;
- Nowotwór jądra;
- Urazy jądra wymagające usunięcia uszkodzonej tkanki;
- Atrofia jądra powstałe w wyniku przetrwałego skrętu jądra;
- Ciężkie odnajądrzowe zapalenie jąder odporne na leczenie antybiotykami [81].

Przeciwwskazania

- Brak zgody pacjenta;
- Orchidektomia prosta z dostępu mosznowego jest przeciwwskazana u pacjentów z podejrzeniem raka jądra [81].

Zdarzenia niepożądane

Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane po przeprowadzonym zabiegu to obrzęk i zasinienie moszny, osłabienie libido, zaburzenia wzdrodu, uderzenia gorąca, przyrost masy ciała, zmiany nastroju, depresja, zmęczenie / znużenie, utrata masy mięśniowej, osteoporoza, bóle fantomowe [83, 84].

Status refundacyjny w Polsce

Procedury związane z przeprowadzeniem zabiegu obustronnej orchidektomii są aktualnie finansowane z katalogu świadczeń NFZ [41].

Aneks B. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu w ramach chemioterapii

Tabela 29.
Leki uwzględnione w katalogu chemioterapii w przedmiotowym wskazaniu [40]

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
1002.0 Bicalutamidum						
Bikalutamid	5909990052981	Bicalutamide Polpharma 50 mg, tabletki powlekane, 50 mg	28 tabletek	53,99	56,69	53,87
	5909990696963	Binabic, tabletki powlekane, 50 mg	28 tabletek	51,30	53,87	53,87
	5909990697427	Binabic, tabletki powlekane, 150 mg	28 tabletek	156,71	164,55	161,61
	5909990851188	Bicalutamide Accord, tabletki powlekane, 50 mg	28 tabletek	18,36	19,28	19,28
1005.0 Carboplatinum						
Karboplatyna	5909990450015	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiolka po 5 ml	24,62	25,85	15,21
	5909990450022	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka po 15 ml	45,90	48,20	45,64
	5909990450039	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiolka po 45 ml	139,32	146,29	136,93
	5909990662753	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiolka po 60 ml	186,84	196,18	182,57
	5909990477418	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiolka po 5 ml	24,84	26,08	15,21
	5909990477425	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiolka po 15 ml	41,90	44,00	44,00
	5909990477432	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiolka po 45 ml	102,28	107,39	107,39
	5909990776733	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 15 ml	36,72	38,56	38,56
	5909990776740	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 45 ml	104,76	110,00	110,00

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
	5909990816156	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 5 ml	18,25	19,16	15,21
	5909990816163	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 15 ml	39,96	41,96	41,96
	5909990816170	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 45 ml	102,06	107,16	107,16
	5909990816187	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 60 ml	173,88	182,57	182,57
	5909990816194	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 100 ml	260,28	273,29	273,29
	5909990776726	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 5 ml	12,74	13,38	13,38
	5909990851058	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 60 ml	131,76	138,35	138,35
1008.0 Cisplatinum						
	5909990838745	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka po 10 ml	6,26	6,57	6,57
	5909990838769	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka po 50 ml	31,32	32,89	32,89
	5909990894772	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka po 100 ml	62,64	65,77	65,77
Cisplatyna	5909990958504	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka po 50 ml	42,12	44,23	44,23
	5909990958481	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka po 10 ml	9,03	9,48	9,48
	5909990958535	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka po 100 ml	72,36	75,98	75,98
1010.1 Cyclophosphamidum inj.						
	5909990240913	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiolka po 10 ml	14,58	15,31	11,54
Cyklofosfamid	5909990241019	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiolka po 75 ml	54,96	57,71	57,71
1010.2 Cyclophosphamidum p.o.						
Cyklofosfamid	5909990240814	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 drażetek	72,52	76,15	76,15
1012.0 Dacarbazinum						

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
Dakarbazyna	5909991029500	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	10 fiolek po 100 mg	151,20	158,76	158,76
	5909991029807	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiolka po 1000 mg	151,20	158,76	158,76
	5909991029609	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	10 fiolek po 200 mg	302,40	317,52	317,52
	5909991029708	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiolka po 500 mg	75,60	79,38	79,38
1013.0 Docetaxelum						
Docetaksel	5909990777006	Docetaxel – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiolka po 2 ml	54,00	56,70	56,70
	5909990777020	Docetaxel – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiolka po 8 ml	216,00	226,80	226,80
	5909990850280	Docetaxel – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiolka po 16 ml	432,00	453,60	453,60
	5909990994557	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	32,40	34,02	34,02
	5909990994564	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 4 ml	129,60	136,08	136,08
	5909990994601	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 8 ml	259,20	272,16	272,16
1014.1 Doxorubicinum						
Doksorubicyna	5909990471010	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiolka po 5 ml	10,93	11,48	11,48
	5909990471027	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiolka po 25 ml	36,72	38,56	38,56
	5909990429011	Doxorubicin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiolka po 5 ml	8,64	9,07	9,07
	5909990429028	Doxorubicin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiolka po 25 ml	41,04	43,09	43,09
	5909990614837	Doxorubicin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiolka po 50 ml	82,08	86,18	86,18
	5909990614844	Doxorubicin – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiolka po 100 ml	164,16	172,37	172,37
	5909990851393	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiolka po 25 ml	30,24	31,75	31,75

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
	5909990851386	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiolka po 5 ml	6,70	7,04	7,04
	5909991030599	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiolka po 10 ml	15,66	16,44	16,44
	5909990851409	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fio ka po 100 ml	120,96	127,01	127,01
	5909991141882	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiolka po 50 ml	61,56	64,64	64,64
1016.0 Etoposidum						
	5909990776016	Etoposid – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fio ka po 2,5 ml	12,31	12,93	12,93
	5909990776115	Etoposid – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiolka po 5 ml	20,52	21,55	21,55
	5909990776214	Etoposid – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiolka po 10 ml	41,04	43,09	43,09
Etopozyd	5909990776313	Etoposid – Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiolka po 20 ml	82,08	86,18	86,18
	5909991198121	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 5 ml	11,88	12,47	12,47
	5909991233303	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 20 ml	60,37	63,39	63,39
	5909991233297	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 10 ml	30,13	31,64	31,64
1020.0 Gemcitabinum						
	5909990870998	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiolka po 5 ml	27,00	28,35	28,35
	5909990871032	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiolka po 25 ml	102,60	107,73	107,73
Gemcytabina	5909990871049	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiolka po 50 ml	205,20	215,46	215,46
	5909990976102	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiolka po 20 ml	162,00	170,10	170,10
	5909990976089	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiolka po 10 ml	81,00	85,05	85,05

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
	5909990976072	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiolka po 2 ml	17,82	18,71	18,71
	5909990976096	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100mg/ml	1 fiolka po 15 ml	118,80	124,74	124,74
1023.0 Ifosfamidum						
Ifosfamid	5909990241118	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiolka	120,42	126,44	126,44
	5909990241217	Holoxan, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiolka	217,62	228,50	228,50
1041.0 Vincristinum						
Winkrystyna	5909990669493	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	24,84	26,08	26,08
	5909990669523	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiolka po 5 ml	124,20	130,41	130,41
1042.1 Vinorelbinum inj						
Winorelbina	5909990173617	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 ampulek po 1 ml	529,20	555,66	226,80
	5909990173624	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 ampulek po 5 ml	2 646,00	2 778,30	1 134,00
	5909990573325	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiolek po 1 ml	540,00	567,00	226,80
	5909990573349	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiolek po 5 ml	1 285,20	1 349,46	1 134,00
	5909990668045	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	32,40	34,02	22,68
	5909990668052	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 5 ml	162,00	170,10	113,40
	5909991314446	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	108,00	113,40	113,40
	5909991314439	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiolka po 5 ml	21,60	22,68	22,68
	1042.2 Vinorelbinum p.o.					
Winorelbina	5909990945016	Navelbine, kapsułki miękkie, 20 mg	1 kapsułka	174,59	183,32	136,08
	5909990945115	Navelbine, kapsułki miękkie, 30 mg	1 kapsułka	261,88	274,97	204,12
	5909991402402	Vinorelbine Alvogen, kapsułki miękkie, 80 mg	1 kapsułka	518,40	544,32	544,32

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]
	5909991402389	Vinorelbine Alvogen, kapsułki miękkie, 30 mg	1 kapsułka	194,40	204,12	204,12
	5909991402365	Vinorelbine Alvogen, kapsułki miękkie, 20 mg	1 kapsułka	129,60	136,08	136,08