



IGNORANTIA NOCET

Xtandi™ (enzalutamid)
w leczeniu raka gruczołu krokowego
opornego na kastrację (ICD-10: C61)
u chorych po leczeniu octanem abirateronu,
u których nie wystąpiła oporność krzyżowa

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Astellas Pharma Sp. z o. o.

Warszawa, 07.05.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie wytycznych; • Wyszukiwanie rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów. • Uzasadnienie strategii dla komparatora.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	12
3.3. Etiologia i patogenezę	14
3.4. Rozpoznawanie.....	16
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	19
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	19
3.5.2. Rokowanie i powikłania	21
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	22
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	24
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	25
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	25
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	39
4. Interwencja – enzalutamid	41
4.1.1. Rekomendacje dotyczące finansowania enzalutamidu	44
5. Komparator	47

5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	47
5.2. Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	49
5. Efekty zdrowotne	56
6. Rodzaj i jakość dowodów	59
7. Kierunki analiz	60
7.1. Analiza kliniczna.....	60
7.2. Analiza ekonomiczna	64
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	65
8. Załączniki	66
9.1. Wyniki badania ankietowego	66
9.1.1. Ekspert 1	66
9.1.2. Ekspert 2.....	68
9.1.3. Ekspert 3.....	72
8.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	77
8.2. Charakterystyka kabazytakselu i docetakselu	78
9. Spis tabel	80
10. Bibliografia.....	81

Indeks skrótów

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

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

Skrót	Rozwinięcie
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RTOG	ang. <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> – Grupa ds Radioterapii Onkologicznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
TNM	ang. <i>Tumor, Lymph Nodes, Metastasis</i> – guz, węzły chłonne, przerzuty; klasyfikacja zaawansowania nowotworów
TPUS	ang. <i>transperineal ultrasonography</i> – ultrasonografia przezkroczoza
TRUS	ang. <i>transrectal ultrasonography</i> – ultrasonografia przezodbytnicza
TURP	ang. <i>transurethral resection of the prostate</i> – przezcewkowa resekcja stercza
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	<p>Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
INTERWENCJA	<p>Enzalutamid stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Xtandi™</i>: 160 mg w jednorazowej dawce dobowej.</p> <p>Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzanie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Lek ten kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, a tym samym blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami.</p>
KOMPARATOR	<p>[Redacted]</p> <p>W praktyce klinicznej w sytuacji progresji podczas terapii octanem abirateronu chorzy będą mogli zastosować jedną ze ścieżek terapeutycznych dostosowanych do stanu klinicznego w momencie progresji. Tym samym uzasadnia wybór zbiorczego komparatora (BSC) obrazującego ogólny efekt leczenia po niepowodzeniu terapii docetakselem i octanem abirateronu. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę chorych leczonych w ramach ostatnich linii leczenia oraz ograniczone dowody kliniczne, rozróżnienie terapii stosowanych w ramach BSC nie pozwoliłoby na wiarygodne odniesienie wyników dla poszczególnych opcji terapeutycznych. Najbardziej uzasadniony jest zatem wybór zbiorczego komparatora (BSC) obrazującego ogólny efekt leczenia po niepowodzeniu terapii docetakselem i octanem abirateronu.</p> <p>Podsumowując, komparatorem dla enzalutamidu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC) obejmujące zróżnicowany zakres różnych terapii.</p>

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite chorych; • czas przeżycia wolnego od progresji choroby • progresja, odpowiedź PSA; • ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu); • profil bezpieczeństwa. <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).¹ • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne. • Publikacje pełnotekstowe. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje w językach: polskim i angielskim.

¹ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku *Xtandi™* (enzalutamid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

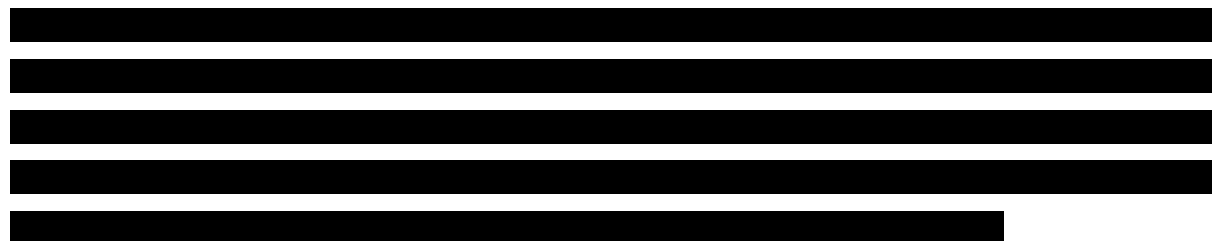
- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego* (ChPL) *Xtandi™*, enzalutamid wskazany jest do stosowania w terapii następujących chorych:

- dorosłych mężczyzn chorych na CRPC wysokiego ryzyka bez przerzutów;
- dorosłych mężczyzn chorych na CRPC z przerzutami, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- dorosłych mężczyzn chorych na opornego CRPC z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.



3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u mężczyzn. Progresja raka gruczołu krokowego zachodzi w sposób ciągły, jednakże w jej przebiegu, na podstawie specyficznych parametrów biologicznych i klinicznych, można wyodrębnić stany kliniczne, które pozwalają przydzielić chorych do odpowiednich interwencji terapeutycznych. Podstawą postępowania w zaawansowanym raku stercza jest zastosowanie leczenia hormonalnego, które ostatecznie prowadzi do obniżenia aktywności androgenowej. Terapia ta polega na wdrożeniu deprivacji androgenowej (ADT), z wykorzystaniem terapii farmakologicznej lub kastracji chirurgicznej (orchidektomia). Leczenie to prowadzi do ablacji (blokady) androgenowej, umożliwiając zachowanie kastracyjnego stężenia testosteronu. Progresja choroby mimo stosowania ADT jest równoznaczna z wystąpieniem stanu opornego

na kastrację (CRPC²). U chorych na CRPC identyfikacja odległych przerzutów na podstawie odpowiednich metod obrazowania stanowi główne kryterium umożliwiające rozróżnienie choroby przerzutowej od CRPC bez przerzutów [Głogowski 2015, Mateo 2018].

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

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

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację nowotworów gruczołu krokowego według kodów ICD.

Tabela 1.
Klasyfikacja nowotworów gruczołu krokowego

ICD-10	ICD9 CM	ICD-11
D40.0	236.5	2F77 – Nowotwór o niepewnym charakterze męskich narządów płciowych • 2F97 – Nowotwór o nieznanym charakterze męskich narządów płciowych
D07.5	233.4	2E67.5 – Rak in situ gruczołu krokowego

² wyniki badań klinicznych nad nowymi lekami m.in. ENZ, przyczyniły się do zastąpienia wcześniej stosowanych terminów, takich jak HRPC (ang. *hormone-refractory prostate cancer* – hormonooporny rak gruczołu krokowego), określeniem CRPC. Określenie HRPC wynikało z licznych obserwacji wskazujących na progresję choroby u chorych z zaawansowanym rakiem poddanych hormonoterapii II rzutu. Termin CRPC wprowadzono w celu podkreślenia, że intrakrynowe/parakrynowe wytwarzanie androgenów ma istotne znaczenie w oporności komórek raka prostaty w terapii działającej supresyjnie na stężenie testosteronu. CRPC jest bowiem oporny na kastrację, ale nadal hormonowrażliwy [Drewniak 2013, Heidenreich 2011, Saad 2010]

ICD-10	ICD9 CM	ICD-11
C61	185	2C82: • 2C82.0 – Gruczolakorak • 2C82.Y – Inne określone nowotwory złośliwe gruczołu krokowego 2C82.Z – Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego i nieokreślone

Źródło: opracowanie własne na podstawie Opracowania AOTMiT 2019

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

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia CRPC nie została jeszcze dobrze poznana. W patogenezie raka stercza rozważa się czynniki hormonalne, genetyczne, ekologiczne i zakaźne. Wśród najbardziej istotnych czynników ryzyka wystąpienia raka gruczołu krokowego wymienia się podeszły wiek (powyżej 50 r.ż.), pochodzenie etniczne, obciążenie rodzinne (ryzyko jest dwukrotnie większe jeżeli chorował krewny I stopnia; jeżeli choroba wystąpiła u min. 2 krewnych I stopnia to ryzyko jest wyższe 5-11 razy) czy uwarunkowania genetyczne [EAU 2020, Opracowanie AOTMiT 2019, PTOK 2013].

Rak gruczołu krokowego rozpoznawany jest zazwyczaj u mężczyzn po 65. r.ż. Dziedziczny rak prostaty dotyczy około 9% zachorowań i jest rozpoznawany, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej 3 krewnych pierwszej linii lub u przynajmniej 2 w wieku poniżej 55 lat. Mężczyźni pochodzenia afrykańskiego wykazują wyższą częstość występowania raka prostaty, a przebieg ich choroby jest bardziej agresywny. U Japończyków występuje niższe ryzyko zachorowania w porównaniu z mężczyznami żyjącymi na zachodzie. Jednak ryzyko to zwiększy się, jeżeli Japończyk przeniesie się z Japonii do Kalifornii, osiągając poziom ryzyka zbliżony do charakterystycznego dla Amerykanów, co implikuje rolę czynników środowiskowych i dietetycznych w rozwoju choroby [EAU 2020, PTOK 2013].

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

Uważa się, że na rozwój choroby mogą wpływać wybrane czynniki dietetyczne/żywnościowe, takie jak spożycie kalorii (odzwierciedlane przez masę ciała), ilość tłuszczów i nabiału w diecie, spożywanie alkoholu, likopenu, mięsa, fitoestrogenów, witamin D, czy E oraz selenu. Jednakże ostateczny wpływ tych czynników na zmniejszenie lub zwiększenie ryzyka zachorowania na raka prostaty wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach [EAU 2020, Opracowanie AOTMiT 2019].

Wśród możliwych czynników etiologicznych raka gruczołu krokowego wymieniane są także m.in. palenie papierosów, ekspozycja na promienie ultrafioletowe oraz czynniki zawodowe [EAU 2020].

Raka prostaty cechuje wielogniskowy i heterogeny charakter oraz obecność wielu różnych subpopulacji komórek nowotworowych. Rak gruczołu krokowego jest nowotworem hormonozależnym. Jednak po upływie około 12-24 miesięcy leczenie hormonalne za pomocą ADT przestaje być skuteczne i u chorych dochodzi do progresji choroby. Oporny na manipulację hormonalną rak może być nadal wrażliwy na działanie androgenów. Terapia hormonalna prowadzi do obniżenia produkcji testosteronu przez jądra i indukuje mechanizmy adaptacyjne w komórkach raka gruczołu krokowego. W nadnerczach i tkance nowotworowej synteza androgenów jest nadal kontynuowana w ilości niezbędnej do wzrostu guza (stymulacja autokrynną) pomimo utrzymującego się kastracyjnego stężenia testosteronu. Szlak androgeny-receptor androgenowy pozostaje stale aktywny w komórkach CRPC u chorych z kastracyjnym stężeniem testosteronu w surowicy krwi. W związku z odkryciem powyższego mechanizmu, stwierdzono iż do głównych przyczyn rozwoju CRPC zalicza się nadekspresję receptora androgenowego w komórkach raka gruczołu krokowego oraz wzrost syntezy androgenów w komórkach raka gruczołu krokowego (wytwarzanie *de novo* androgenów oraz produkcja testosteronu i dihydrotestosteronu z androgenów nadnerczowych) [EAU 2020, Szliszka 2013, Szliszka 2013a].

Gruczoł krokowy dzieli się na 2 części: strefę środkową (okołocewkową) i obwodową. Jest narządem rosnącym przez całe życie (masa prostaty w 21-30 r.ż. – ok. 20g, w 70 r.ż. – ok. 35g, nawet do 100g). Wraz ze wzrostem w gruczole pojawiają się guzki utrudniające przepływ moczu z pęcherza do cewki moczowej. Rozrost guzkowy może być podstawą do rozwinięcia

się raka gruczołowego prostaty. Gruczolakorak najczęściej powstaje w strefie obwodowej (75% przypadków), zaś rzadziej w strefie przejściowej (20%) lub środkowej (5%) [Opracowanie AOTMiT 2019].

Charakterystyczną cechą raka gruczołu krokowego jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonерwowych. W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do naciekania torebki stercza, zajęcia pęcherzyków nasiennych, szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych. Skutkuje to rozwojem wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu choroby na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych oraz przerzuty odległe. Przerzuty drogą naczyń chłonnych powstają w węzłach zastłonowych, biodrowych, a następnie okołoaortalnych, nadobojczykowych i pachwinowych zewnętrznych. Przerzuty odległe powstają w wyniku rozprzestrzenienia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Powstają one w kościach miednicy, kręgosłupa, żeber i górnych nasad kości udowych oraz w narządach mięszzowych, np.: w wątrobie i płucach [PTOK 2013, Opracowanie AOTMiT 2019].

3.4. Rozpoznawanie

Podstawowymi narzędziami służącymi w diagnostyce raka gruczołu krokowego są:

- badanie *per rectum* – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego (DRE);
- oznaczenie stężenia PSA w surowicy;
- ultrasonografia z biopsją stercza i oszacowaniem stopnia zaawansowania oraz stopnia złośliwości choroby według skali Gleasona [EAU 2020, PTOK 2013].

Rozpoznanie ostateczne stwierdza się na podstawie weryfikacji histopatologicznej gruczolakoraka w wycinkach gruczołu krokowego pobranych metodą biopsji rdzeniowej (ang. *biopsy cores*) lub w próbkach pobranych w trakcie przezcewkowej resekcji stercza (TURP) lub prostatektomii łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Czulość biopsji prostaty wynosi ok. 53%. [EAU 2020, Opracowanie AOTMiT 2019].

Większość przypadków raka prostaty znajduje się w strefie obwodowej gruczołu krokowego i może być wykryta za pomocą DRE, jeżeli jego objętość wynosi $\geq 0,2$ ml. U około 18% chorych rak prostaty jest wykrywany na podstawie tylko nieprawidłowego wyniku DRE, niezależnie od stężenia PSA. Nieprawidłowy DRE u chorych ze stężeniem PSA ≤ 2 ng/ml ma dodatnią wartość

predykcyjną wynoszącą od 5% do 30%. Nieprawidłowy wynik badania DRE jest bezwzględnym wskazaniem do wykonania biopsji, ze względu na zwiększone ryzyko złośliwości nowotworu [EAU 2020].

PSA jest proteazą serynową produkowaną prawie wyłącznie przez nabłonek gruczołowy gruczołu krokowego. PSA nie jest biologicznym znacznikiem (markerem) swoistym dla raka gruczołu krokowego, jest natomiast swoisty dla tkanki gruczołowej gruczołu krokowego. Do zwiększenia stężenia PSA w surowicy może dojść u chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego, zapalenie gruczołu krokowego lub u mężczyzn, u których istnieją inne zmiany w gruczole krokowym, niemające charakteru nowotworu złośliwego. Rola PSA w rozpoznawaniu i określaniu stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego zwiększa się. Oznaczanie stężenia PSA w surowicy stosuje się powszechnie w diagnostyce raka gruczołu krokowego. W diagnostyce różnicowej między RGK a łagodnym rozrostem gruczołu krokowego wykorzystuje się stosunek wolnego do całkowitego PSA. Badanie PSA wykorzystuje się też w monitorowaniu nawrotu choroby nowotworowej po wstępnym leczeniu oraz w ocenie skuteczności terapii. Stężenie PSA, jako zmienna niezależna, jest lepszym czynnikiem prognostycznym raka niż badanie DRE lub ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*) [EAU 2020, Opracowanie AOTMiT 2019, Kohli 2011].

Konieczność wykonania biopsji stercza powinna być określona na podstawie stężenia PSA i/lub nieprawidłowego badania DRE. Pod uwagę należy wziąć także wiek chorego, potencjalne choroby towarzyszące i konsekwencje związane z leczeniem. Jednorazowo podwyższone stężenie PSA nie powinno decydować o natychmiastowej biopsji. Stężenie PSA powinno być zweryfikowane po kilku tygodniach w tym samym laboratorium, z zastosowaniem tej samej metody oznaczania w standardowych warunkach. Wykonywanie biopsji pod kontrolą ultrasonografii (dostęp przezodbytniczy (TRUS) lub przezkrocowy (TPUS, ang. *transperineal ultrasonography*) obecnie uważa się za standard. Wskaźniki wykrywalności nowotworów są porównywalne dla obu metod (gdy są wykonywane bez wcześniejszego obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego), jednak niektóre dowody sugerują zmniejszenie ryzyka zakażeń podczas stosowania metody TPUS [EAU 2020].

Wykonanie badań obrazowych umożliwia dalszą ocenę zaawansowania raka gruczołu krokowego. Zastosowanie czułych technik obrazowania, takich jak pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową z oznakowaniem antygenu błonowego

gruczołu krokowego (PSMA PET/CT) lub rezonansu magnetycznego całego ciała, może spowodować, że u większej liczby chorych będzie możliwe wczesne rozpoznanie choroby przerzutowej. Wśród badań obrazowych zastosowanie ma także m.in. scyntygrafia kości (wykonywana u chorych z objawami wskazującymi na możliwość wystąpienia przerzutów do kości), tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, czy rentgenografia klatki piersiowej, które pozwalają na ocenę zaawansowania choroby i stwierdzenie ewentualnych przerzutów do innych narządów [EAU 2020, PTOK 2013].

Ocena stopnia złośliwości i zaawansowania choroby

Złośliwość raka gruczołu krokowego ocenia się według skali (sumy) Gleasona, będącej sumą dwóch stopni złośliwości dominujących w materiale pobranym w czasie biopsji, oznaczonych w zakresie od 1 (najmniej złośliwy) do 5 (najbardziej złośliwy). Suma punktów dwóch dominujących typów złośliwości guza przyjmuje wartości od 2 do 10, przy czym 2 odpowiada złośliwości (agresywności) najmniejszej, a 10 – największej. Utkanie można uznać za odpowiadające „dominującemu” typowi złośliwości, jeżeli obejmuje ono co najmniej 5% materiału tkankowego uzyskanego metodą biopsji. Nowotwory o niskim stopniu złośliwości (poniżej 6) rosną powoli, a prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów jest małe. Nowotwory o wysokim stopniu złośliwości (8-10), tzw. agresywne, zwykle rozrastają się szybciej, a prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów jest większe [PTOK 2013, Opracowanie AOTMiT 2019].

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

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

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

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

Tabela 2.
Skala Gleasona vs skala ISUP

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

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny, powikłania

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

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

- zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego:
 - trudność w rozpoczęciu mikcji, szczególnie po nocnym spoczynku, zwężenie strumienia moczu i osłabienie jego siły;
 - uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza;
 - konieczność stosowania parcia brzuszego podczas oddawania moczu.
- zatrzymanie moczu:
 - wodonercze z upośledzeniem funkcji nerek i mocznicą.

- zaburzenia gromadzenia moczu (podrażnieniowe) - zespół objawów określany jako LUTS (ang. *lower urinary tract symptoms*), na który składają się:
 - zwiększona częstość oddawania moczu;
 - parcia naglące;
 - konieczność przerywania snu w celu opróżnienia pęcherza;
 - nietrzymanie moczu.
- bóle lokalne, umiejscowione w obrębie miednicy mniejszej;
- krwiomocz;
- hematospermia (rzadko);
- zaburzenia potencji;
- przerzuty:
 - przerzuty do kości – zaawansowany rak prostaty cechuje się przerzutami do kości o charakterze osteoblastycznym lub osteoblastyczno-osteolitycznym, począwszy od odcinka lędźwiowego. Choroba w fazie obecności przerzutów, daje objawy związane z ich lokalizacją, np. szczególnie: bóle kostne i złamania patologiczne;
 - przerzuty do innych narządów: objawy swoiste narządowo;
 - objawy zespołu hiperkalcemicznego: zaburzenia czynności nerek (wielomocz, kamica nerek), przewodu pokarmowego (brak apetytu, nudności, wymioty, zaparcie, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, zapalenie trzustki, kamica dróg żółciowych), sercowo-naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, tachykardia, niemierność), objawy nerwowo-mięśniowe (osłabienie siły mięśniowej, osłabienie odruchów ścięgniastych, przemijające porażenie mięśni twarzy), objawy mózgowie (ból głowy, depresja, zaburzenia orientacji, senność, śpiączka) oraz odwodnienie [Opracowanie AOTMiT 2019].

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

Przebieg naturalny

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

- powstanie zmiany przednowotworowej;
- uformowanie pierwotnego ogniska, umiejscowionego zwykle w strefie obwodowej stercza;
- objęcie większego obszaru stercza przez nowotwór;
- naciekanie pozasterczowe;
- szerzenie się raka drogą naczyń chłonnych z tworzeniem przerzutów w węzłach chłonnych oraz szerzenie się drogą naczyń krwionośnych z tworzeniem przerzutów odległych, umiejscowionych głównie w kościach [Szymański 2011].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Czynniki rokownicze można podzielić na następujące kategorie:

- zależne od chorego – wiek, stan zdrowia chorego (oceniany np. na podstawie skali ECOG nazywanej też skalą Zubroda, czy skalą WHO³), obecność chorób współistniejących;
- zależne od nowotworu – stopień zaawansowania nowotworu (na podstawie klasyfikacji TNM), punktacja w skali Gleasona, stężenie PSA, odsetek wycinków z naciekami nowotworu;
- zależne od leczenia – typ leczenia, dawki leków [AUA 2018, Crook 2013].

Okolo 5-10% raków stercza wykrywanych jest w zaawansowanym stadium choroby. Pierwszym objawem w tej grupie chorych są zwykle dolegliwości ze strony układu kostnego

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

m.in. ból, ucisk innych wrażliwych struktur, a rzadziej złamania wywołane przez przerzuty [OP AOTMiT 2019].

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby oraz zastosowanych terapii. Po leczeniu radykalnym 5 – letnie przeżycie występuje u 70 – 80% chorych, z kolei 10 lat przeżywa 50 – 75% chorych. Wśród chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej. Zwykle okres ten wynosi 18 – 36 miesięcy. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem jedynie 1 – 3 lat. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest jednoznaczna z chorobą uogólnioną, aczkolwiek metaanaliza grup ryzyka wykonana przez grupę RTOG sugeruje, że chorzy z cechą N1 (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych), ale jednocześnie innymi korzystnymi czynnikami prognostycznymi, zwłaszcza z niewielkim stopniem złośliwości histologicznej w skali Gleason, mają stosunkowo dobre rokowanie co do 10-letniego czasu przeżycia swoistego dla choroby nowotworowej – przeżycie swoiste dla raka stercza w zależności od zaawansowania nowotworu według RTOG waha się od 34% do 75% [OP AOTMiT 2019].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie – leczenie odroczone

Zaleca się stosowania aktywnego nadzoru (ang. *active surveillance*, AS), które ma na celu zmniejszenie niepotrzebnego leczenia i monitorowania do momentu, w którym chory będzie go potrzebował. Polega na aktywnym monitorowaniu przebiegu choroby w oczekiwaniu na terapię leczniczą w przypadku postępu nowotworu. Chory pozostaje pod ścisłym nadzorem i w odpowiednich odstępach czasu wykonywane są badania monitorujące jego stan.

Schemat wykonywania badań wg *NICE 2019* w ramach aktywnego nadzoru, dla których warunkiem jest lokalizacja raka niskiego ryzyka i oczekiwana długość życia >10 lat:

- w pierwszej kolejności wykonuje się rezonans magnetyczny (mpMRI), jeśli nie został wykonany wcześniej;
- w pierwszym roku: pomiar PSA co 3 – 4 miesięcy, monitorowanie kinetyki PSA, DRE po 6 miesiącach, mpMRI po 12 – 18 miesięcy, biopsja po 12 miesiącach;
- w drugim, trzecim i czwartym roku: pomiar PSA co 6 miesięcy, monitorowanie kinetyki PSA, DRE co 12 miesięcy, biopsja co 12 miesięcy;

- w roku piątym i każdym kolejnym po zakończeniu aktywnego nadzoru: pomiar PSA co 6 miesięcy, DRE co 12 miesięcy [NICE 2019].

Monitorowanie po leczeniu radykalnym i w trakcie farmakoterapii

U większości chorych obserwacja odbywa się według zalecanej częstotliwości po 3, 6 i 12 miesiącach w pierwszym roku po leczeniu radykalnym, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata, a następnie raz w roku. Rutynowa kontrola po radykalnym leczeniu uwzględnia wywiad i ocenę stężenia PSA oraz, w razie potrzeby, badanie *per rectum*. Wywiad powinien obejmować objawy świadczące o nawrocie choroby, późnym powikłaniu po leczeniu oraz aspekty psychologiczne. Wykonywanie badań obrazowych u chorych bez objawów lub cech wznowy biochemicznej uważa się za nieuzasadnione. Jednokrotne stwierdzenie wzrostu stężenia PSA należy zweryfikować powtórnym badaniem przed podjęciem decyzji o pogłębieniu diagnostyki w celu poszukiwania wznowy. Utrzymujące się wykrywalne stężenie PSA świadczy o istnieniu aktywnej choroby. Gwałtownie wzrastające stężenie PSA świadczy częściej o rozsiewie. Z kolei późny i powolny wzrost stężenia PSA cechuje nawroty miejscowe. W porównaniu z radykalną prostatektomią, po radioterapii obniżenie stężenia PSA do najniższego poziomu następuje dużo wolniej i czasami przekracza nawet 3 lata. Obniżenie stężenia PSA poniżej 0,05 ng/ml związane jest z dobrym rokowaniem. Czas podwojenia stężenia PSA (PSADT – PSA *doubling time*) zależy od lokalizacji nawrotu. Jeśli PSADT wynosi kilkanaście miesięcy może świadczyć o nawrocie miejscowym, natomiast PSADT wynoszący kilka miesięcy o rozsiewie choroby. Badanie *per rectum* przeprowadza się u chorych z nieodróżnionymi nowotworami lub w nowotworach niewywodzących się z tkanki gruczołowej stercza [Opracowanie AOTMiT 2019].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych:

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

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rak gruczołu krokowego jest obecnie pierwszym pod względem częstości nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn w Polsce. Stanowi ponad 19% wszystkich zachorowań i ponad 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Dodatkowo w Polsce liczba nowo rozpoznawanych zachorowań na ten nowotwór szybko się zwiększa – każdego roku notuje się około 2-2,5% więcej nowych zachorowań niż w poprzednim [Opracowanie AOTMiT 2019, KRN 2017a, Wysocki 2014].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w 2017 r. wyniosła w Polsce 16 253, a liczba zgonów 5 365. Zgodnie z informacjami należącej do Światowej Organizacji Zdrowia Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem w 2018 r. szacowany surowy współczynnik zachorowalności na raka prostaty wśród osób w wieku >20 lat w Polsce wynosił 102,6 na 100 000 mężczyzn (14 712 nowych przypadków), chorobowość wynosiła 347,5 na 100 000 mężczyzn (chorobowość 5-cio letnia: 49 815), natomiast liczba zgonów z powodu nowotworu – 4 467 chorych [IARC WHO 2018, KRN 2017a, KRN 2017b].

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

Prognoza Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii w Warszawie przewiduje 17 809 nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w 2020 r. oraz 22 344 w 2025 r., co pokazuje tendencję wzrostową. Według IARC wartości te będą wynosić w 2020 r. i 2040 r. odpowiednio 16 182 oraz 20 631 – w przypadku nowych zachorowań oraz 6 012 i 9 867 – w przypadku zgonów [Didkowska 2009, IARC WHO 2018]. W *Opracowaniu AOTMiT* z 2019 roku wskazano, że według szacunków WHO liczba nowych przypadków zachorowań na RGK w Polsce w 2030 roku osiągnie 19 060 przypadków, a w 2040 roku – 20 631. Jednocześnie będzie także wzrastać liczba zgonów spowodowanych rakiem prostaty, w 2030 roku przewiduje się 7 905 zgonów, natomiast w roku 2040 – 9 897 zgonów [Opracowanie AOTMiT 2019].

Wykrywalność raka gruczołu krokowego w ostatnim dwudziestoleciu znacznie się zwiększa, głównie dzięki upowszechnieniu oznaczania stężenia PSA w surowicy (umożliwia to wykrywanie bezobjawowego raka gruczołu krokowego). Jednakże umieralność mężczyzn w wieku ≥ 65 lat z powodu raka prostaty jest w ostatnich latach w Polsce na poziomie

nieznacznie wyższym od przeciętnego dla Unii Europejskiej (w 2014 r. o niecałe 7%). Tempo spadku współczynnika zgonów jest w Polsce wolniejsze niż średnie dla Unii Europejskiej, co powoduje, że niekorzystna dla polskich mężczyzn nadwyżka umieralności powiększa się [PTOK 2013, Wojtyniak 2016].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

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

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na CRPC. Na stronie PTU (Polskie Towarzystwo Urologiczne) odnaleziono informacje wskazujące, iż organizacja ta przyjęła wytyczne opracowane przez Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne. W niniejszym rozdziale przedstawiono najnowsze wytyczne opublikowane na stronie EAU⁴ (tj. *EAU 2020*). Odnaleziono także 1 dokument opracowany przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii oraz Fundację Ekspertów dla Zdrowia zawierający m.in. zalecenia PTU dotyczące postępowania

⁴ opublikowana na stronie PTU publikacja pochodzi z 2011 r.

diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie raka gruczołu krokowego. Opisano je w niniejszym rozdziale [PTU 2019].

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ⁵	Rok wydania	Cel
AUA/ASTRO/SUO	2020	Leczenie chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego
EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG	2020	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
ESMO	2020	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
NCCN	2020	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
CUA-CUOG	2019	Leczenie CRPC
NICE*	2019	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
PTU	2019	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie raka gruczołu krokowego
ASCO	2017	Leczenie hormonalne II linii u chorych na CRPC, niepoddanych uprzednio chemioterapii
SEOM	2017	Leczenie przerzutowego raka gruczołu krokowego

*w wytycznych NICE odwołano się do rekomendacji NICE 2012 i NICE 2014

Według zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych klinicznych u chorych z mCRPC w pierwszej linii leczenia zalecany jest głównie **docetaksel**. U chorych u których nie można zastosować DOC rekomendowane jest podanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamidu lub radu-223.

W kolejnej linii leczenia wytyczne zalecają podanie m.in. **octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamidu, kabazytakselu, radu-223** (w przypadku objawowych przerzutów do kości) lub **sipuleucelu-T**. Jak wskazano w zaleceniach PTU druga linia leczenia

⁵ AUA/ASTRO/SUO – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne, Amerykańskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej, Towarzystwo Onkologii Urologicznej; EAU - EANM -ESTRO - ESUR – SIOG – Europejskie Towarzystwo Urologiczne, Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii, Europejskie Towarzystwo Radiologii Moczowo-Płciowej, Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej; ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; CUA-CUOG – Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne, Kanadyjska Grupa Onkologii Urologicznej; NICE – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; SEOM – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

mCRPC powinna być ustalona na podstawie stanu ogólnego chorego przed rozpoczęciem leczenia, preferencjach czy chorobach współistniejących chorego oraz zaawansowania choroby.

U chorych u których wystąpiła progresja choroby w czasie leczenia octanem abirateronu lub enzalutamidem zalecane są różne terapie dostosowane do stanu klinicznego chorego, takie jak m. in. powtórna terapia docetakselem, kabazytaksel, inhibitory PARP, pochodne platyny, mitoksantron. Według wytycznych ESMO zastosowanie drugiego inhibitora AR (octanu abirateronu po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest zalecane. Wytyczne NCCN 2020 wskazują jednak na możliwość zastosowania ABI, ENZ, kabazytakselu czy DOC (ponownie) także w kolejnych liniach leczenia. Także wytyczne SEOM 2017 wskazują na możliwość zastosowania w wybranych przypadkach ENZ lub ABI u chorych stosujących uprzednio odpowiednio ABI lub ENZ. W wytycznych EAU umieszczono również informację, że w sytuacji, w której jedyną opcją leczenia jest zastosowanie sekwencji inhibitorów AR to preferowanym wyborem jest octan abirateronu, a następnie enzalutamid.⁶

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis wytycznych.

⁶ Wniosek w oparciu o wyniki badania randomizowanego z grupami naprzemiennym (*Khalaf 2019*). Badanie to zostało opisane w *Analizie klinicznej*.

Tabela 3.

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020r., Katalog JGP]
<p>AUA/ASTRO/SUO 2020</p>	<p><i>mCRPC</i></p> <p>U nowozdiagnozowanych chorych z mCRPC, klinicyści powinni zaoferować kontynuację ADT z octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, docetaksel, lub enzalutamid. (silna rekomendacja; poziom dowodów: A [octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz enzalutamid]/B [docetaksel])</p> <p>U chorych z mCRPC bezobjawowych lub z minimalnymi objawami klinicyści mogą zaproponować sipuleucel-T (zalecenie warunkowe; poziom dowodów: B)</p> <p>Rad-223 należy podawać chorym z objawami przerzutów do kości z mCRPC i bez rozpoznanej choroby trzewnej lub powiększenia węzłów chłonnych >3 cm (silna rekomendacja; poziom dowodów: B).</p> <p>W przypadku sekwencjonowania leków lekarze powinni rozważyć wcześniejsze leczenie i rozważyć zalecenie terapii z alternatywnym mechanizmem działania (umiarkowana rekomendacja; poziom dowodów: B).</p> <p>U chorych z mCRPC stosujących uprzednio docetaksel z lub bez uprzedniej terapii octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub enzalutamidem, klinicyści mogą zaoferować kabazytaksel. (rekomendacja warunkowa; poziom dowodów: B).</p> <p>U chorych z mCRPC, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię docetakselem i octan abirateronu oraz prednizon lub enzalutamid, klinicyści powinni raczej zalecać kabazytaksel niż alternatywną terapię ukierunkowaną na szlak androgenów (silna rekomendacja; poziom dowodów: B)</p> <p>Po wcześniejszym leczeniu enzalutamidem lub octanem abirateronu i / lub chemioterapią opartą na taksanach, lekarze powinni podawać inhibitor PARP chorym z mCRPC z uszkodzoną lub z podejrzanym uszkodzeniem linii germinalnej lub somatycznej rekombinacji homologicznej z mutacją genu naprawy rekombinacji homologicznej. Chemioterapia na bazie platyny może być oferowana jako alternatywa dla chorych, którzy nie mogą stosować lub otrzymać inhibitora PARP (umiarkowana rekomendacja; poziom dowodów: C)</p>	<p>ADT</p> <p>Goserelina (Reseligo®, Xanderla®, Xanderla LA®, Zoladex®, Zoladex LA®), Leuprorelina (Eligard®, Leuprostin®), Tryptorelina (Diphereline SR®):</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> m.in. wskazanie: nowotwory złośliwe – rak prostaty;</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.</p> <p>Degareliks (Firmagon®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych:</u> wskazanie: zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego;</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.</p> <p>Orchidektomia, np. jednostronna: JGP⁷: L72A zabiegi moszny, jądra, najądrza i nasieniowodu >17. r.ż.</p> <p>Antagoniści receptora androgenowego – niesteroidowe antyandrogeny II generacji</p> <p>Apalutamid (Erleada®)</p> <p>produkt leczniczy niefinansowany w Polsce. W dniu 12.03.2020 r. uzyskał pozytywną</p>

⁷ Jednorodne Grupy Chorych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020r., Katalog JGP]
	<p><i>nmCRPC</i></p> <p>Klinicyści powinni oferować apalutamid, darolutamid lub enzalutamid z kontynuacją ADT chorym z nmCRPC i wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT ≤10 miesięcy) (silna rekomendacja; poziom dowodu: A)</p> <p>Klinicyści mogą zalecać obserwację z kontynuacją ADT chorym z nmCRPC, szczególnie tym z niższym ryzykiem (PSADT > 10 miesięcy) wystąpienia przerzutów (zasada kliniczna)</p> <p>Lekarze nie powinni oferować ogólnoustrojowej chemioterapii lub immunoterapii chorym z nmCRPC poza badaniem klinicznym. (zasada kliniczna).</p>	<p>rekomendację Prezesa AOTMiT (rekomendacja nr 22/2020) ws. refundacji w ramach programu lekowego "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)" pod warunkiem połączenia wnioskowanego programu lekowego dla apalutamidu z funkcjonującym już programem lekowym dla enzalutamidu.</p>
<p>EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG 2020</p>	<p><i>mCRPC</i></p> <p>Chorym z mCRPC, którzy są kandydatami do leczenia cytotoksycznego docetakselem, należy podawać dawkę 75 mg/m² co 3 tygodnie (silna rekomendacja).</p> <p>Należy zaoferować chorym z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem dalsze opcje leczenia przedłużające życie, w tym octan abirateronu, kabazytaksel, enzalutamid i rad-223 (silna rekomendacja).</p> <p>Dalsze decyzje dotyczące leczenia mCRPC należy oprzeć na stanie sprawności przed rozpoczęciem leczenia, odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, objawach, chorobach współistniejących, nasileniu choroby i preferencjach chorego (silna rekomendacja).</p> <p>Należy zaoferować kabazytaksel chorym wcześniej leczonym docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu 12 miesięcy leczenia octanem abirateronu lub enzalutamidem (silna rekomendacja).</p> <p><i>nmCRPC</i></p> <p>Należy zaoferować apalutamid, darolutamid lub enzalutamid chorym z CRPC M0 i wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA-DT <10 miesięcy), aby wydłużyć czas do przerzutów (silna rekomendacja).</p>	<p>Enzalutamid (Xtandi™)</p> <p><u>Program lekowy:</u> B.56. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10⁸ C61) – do leczenia w ramach programu kwalifikują się chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie lub z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu.</p> <p>Darolutamid (Nubeqa®)</p> <p>produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p> <p><u>Antagoniści receptora androgenowego – niesteroidowe antyandrogeny I generacji</u></p> <p>Nilutamid</p> <p>produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p> <p>Flutamid (Apo-Flutam®, Flutamid Egis®)</p>
<p>ESMO 2020</p>	<p><i>nmCRPC</i></p> <p>Apalutamid [ESMO-MCBS v1.1:wynik 3], darolutamid [ESMO-MCBS v1.1 wynik 3] lub enzalutamid [ESMOMCBS v1.1 wynik 3] należy rozważyć jako opcje dla mężczyzn z M0 (w badaniu kości i TK) CRPC i wysokim ryzykiem progresji choroby [I, B].</p> <p><i>mCRPC</i></p>	

⁸ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020r., Katalog JGP]
	<p>Octan abirateronu lub enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] są zalecane u bezobjawowych / łagodnie objawowych mężczyzn z mCRPC niestosujących uprzednio chemioterapii [I, A].</p> <p>Docetaksel [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] jest zalecany dla mężczyzn z mCRPC [I, A].</p> <p>U chorych z mCRPC po podaniu docetakselu, octanu abirateronu [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4], enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1 wynik 4] i kabazytaksel [punktacja ESMOMCBS v1.1: 3] są opcjami zalecanymi [I, A].</p> <p>U chorych z przerzutami do kości z powodu CRPC z ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych SRE zaleca się stosowanie bisfosfonianów lub denosumabu [I, B].</p> <p>²²³Ra [ESMO-MCBS v1.1 wynik 5] jest zalecany u mężczyzn z objawowym mCRPC z przewagą zajęcia kości bez przerzutów do trzewi [I, B].</p> <p>²²³Ra nie jest zalecany w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem [I, E]</p> <p>Zastosowanie drugiego inhibitora AR (octanu abirateronu po enzalutamidzie lub odwrotnie) nie jest zalecane [II, D].</p>	<p><u>Wykaz leków refundowanych</u>: wskazanie: nowotwory złośliwe;</p> <p><u>Poziom odpłatności</u>: bezpłatny do limitu.</p> <p>Bikalutamid (Bicalutamide Accord®, Bicalutamide Polpharma®, Binabic®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia)</u>: załącznik C.2., wskazanie: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61);</p> <p><u>Poziom odpłatności</u>: bezpłatnie.</p> <p>Antyandrogeny – inhibitory steroidogenezy</p>
<p>NCCN 2020</p>	<p><i>M1 CRPC: gruczolakorak</i> – wszystkie zalecenia mają kategorię 2A chyba że wskazano inaczej</p> <p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu (kategoria 1); • docetaksel (kategoria 1); • enzalutamid (kategoria 1); • sipuleucel-T (kategoria 1) • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • mitoksantron w ramach terapii paliatywnej u chorych objawowych z przerzutami do narządów trzewnych którzy nie mogą tolerować innych terapii; • drobnocząsteczkowy ABI; • inne drugorzędowe terapie hormonalne. <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>a) gdy w pierwszej linii był ABI/ENZ</p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel (kategoria 1) – preferowany; • sipuleucel-T – preferowany • olaparyb w przypadku HRRm (kategoria 1); • pembrolizumab w przypadku MSI-H lub dMMR (kategoria 2B); • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • rucaparib w przypadku BRCAm; 	<p>Octan abirateronu (Zytiga®) + prednizon</p> <p><u>Program lekowy</u>: B.56. leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) – do leczenia w ramach programu kwalifikują się chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie lub z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu.</p> <p><u>Poziom odpłatności</u>: bezpłatnie</p> <p>Ketokonazol (Ketoconazole Hasco®, Ketokonazol®) z/bez hydrokortyzonu</p> <p>produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p> <p>Pozostałe leki</p> <p>Kortykosteroidy:</p> <p>Hydrokortyzon (np. Hydrocortisonum-SF®)</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020r., Katalog JGP]
	<ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu; • kabazytaksel; • enzalutamidu; • drobnocząsteczkowy octan abirateronu; • inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p>b) gdy w pierwszej linii był DOC</p> <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu (kategoria 1) – preferowany; • kabazytaksel (kategoria 1) – preferowany; • enzalutamidu (kategoria 1) – preferowany; • mitoksantron w ramach terapii paliatywnej u chorych objawowych którzy nie tolerują innych terapii; • olaparyb w przypadku HRRm (kategoria 2B); • pembrolizumab w przypadku MSI-H lub dMMR (kategoria 2B); • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • rucaparib w przypadku BRCAm; • ponownie DOC; • drobnocząsteczkowy ABI; • sipuleucel-T; • inna drugorzędowa terapia hormonalna. <p>Kolejne linie leczenia (wszystkie terapie mają kategorię 2B jeśli są obecne przerzuty do narządów trzewnych).</p> <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu (kategoria 1) – preferowany; • kabazytaksel (kategoria 1) – preferowany; • enzalutamidu (kategoria 1) – preferowany; • ponownie DOC – preferowany; • olaparyb w przypadku HRRm (kategoria 1); • pembrolizumab w przypadku MSI-H lub dMMR (kategoria 2B); • mitoksantron w ramach terapii paliatywnej u chorych objawowych którzy nie tolerują innych terapii; • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1); • rucaparib w przypadku BRCAm; • drobnocząsteczkowy octan abirateronu; • inna drugorzędowa terapia hormonalna. 	<p>Wykaz leków refundowanych: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (zgodnie z <i>ChPL Hydrocortisonum-SF®</i> zarejestrowane wskazania obejmują leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy, a także przed operacjami i podczas poważnych urazów lub chorób u chorych z rozpoznąną niewydolnością kory nadnerczy lub niepewną rezerwą hormonów kory nadnerczy);</p> <p>Poziom odpłatności: 30%.</p> <p>Prednizon (np. Encorton®)</p> <p>Wykaz leków refundowanych: m.in. wskazanie: nowotwory złośliwe;</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu (we wskazaniu: nowotwory złośliwe).</p> <p>Deksametazon (Demezón®, Pabi-Dexamethason®, Dexamethasone KRKA®)</p> <p>Wykaz leków refundowanych: m.in. wskazanie pozarejestracyjne: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające i premedykacja;</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt.</p> <p>Dietylostilbestrol (lek wycofany) lub inne estrogeny (np. estradiol (Climara-50®, Divigel®, Estrofem®, Estrofem mite®, System®, Oesclim®))</p> <p>Wykaz leków refundowanych: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (zgodnie z <i>ChPL Climara-50®, ChPL Divigel®</i> oraz <i>ChPL</i></p>
CUA-CUOG 2019	<u>nmCRPC z wzrastającym PSA</u>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020r., Katalog JGP]
	<p>Terapię ADT należy utrzymywać u chorych z nmCRPC. Stosowanie antagonistów receptora androgenowego pierwszej generacji (tj. bikalutamid, flutamid itp.) należy przerwać, jeśli chorzy otrzymują te leki (poziom 3, silna rekomendacja).</p> <p>Mężczyznom z nmCRPC wysokiego ryzyka, zdefiniowanym jako PSADT <10 miesięcy, z szacowaną długością życia dłuższą niż pięć lat, należy zaproponować apalutamid lub enzalutamid (poziom 1, silna rekomendacja).</p> <p>U mężczyzn z nmCRPC wysokiego ryzyka, którzy nie są odpowiednimi kandydatami lub odrzucają zatwierdzone terapie, zalecana jest obserwacja lub stosowanie pierwszej generacji antagonistów receptora androgenowego (poziom 3, słaba rekomendacja).</p> <p>U mężczyzn z nmCRPC, którzy nie są uważani za obciążonych wysokim ryzykiem, można podjąć obserwację lub wtórne leczenie hormonalne (Poziom 3, słaba rekomendacja).</p> <p>Chorych nieleczonych z powodu nmCRPC należy poddawać regularnym badaniom obrazowym co 6–12 miesięcy w zależności od czasu podwojenia PSA (PSADT) (poziom 3, słaba rekomendacja).</p> <p><u>CRPC z przerzutami, chorzy uprzednio nie stosujący chemioterapii, bez objawów lub z minimalnymi objawami</u></p> <p>Octan abirateronu 1000 mg / dobę plus prednizon 5 mg / dwa razy dziennie jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu (poziom 1, silna rekomendacja).</p> <p>Enzalutamid 160 mg / dobę jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu (poziom 1, silna rekomendacja).</p> <p>Można podać docetaksel w dawce 75 mg/m² co trzy tygodnie plus 5 mg prednizonu doustnego dwa razy dziennie (poziom 1, silna rekomendacja). Należy omówić z chorym moment rozpoczęcia leczenia docetakselem u mężczyzn z przerzutami, ale bez objawów; terapię należy zindywidualizować w oparciu o stan kliniczny i preferencje chorego (poziom 3, słaba rekomendacja).</p> <p><u>mCRPC z objawami umiarkowanymi lub o ciężkim nasileniu</u></p> <p>Zaleca się docetaksel w dawce 75 mg/m² co trzy tygodnie plus 5 mg prednizonu doustnego dwa razy dziennie (poziom 1, silna rekomendacja).</p> <p>Rad-223 co cztery tygodnie przez sześć cykli jest zalecany u chorych z bólem spowodowanym przerzutami do kości i którzy nie mają przerzutów do trzewi (poziom 1, silna rekomendacja). Rad-223 znacząco poprawił całkowite przeżycie i zmniejszył objawy zdarzeń kostnych u chorych z objawowym mCRPC, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię docetakselem lub zostali zakwalifikowani jako niekwalifikujący się do terapii DOC.</p> <p>Octan abirateronu w dawce 1000 mg / dobę plus prednizon 5 mg dwa razy dziennie lub enzalutamid 160 mg / dobę można uznać za leczenie pierwszego rzutu u chorych, którzy nie mogą otrzymać lub odmówić przyjęcia docetakselu (opinia eksperta)</p>	<p><i>System®</i> zarejestrowane wskazania obejmują leczenie w ramach hormonalnej terapii zastępczej oraz zapobieganie osteoporozie u wybranych kobiet po menopauzie; zgodnie z <i>ChPL Estrofem®</i> oraz <i>ChPL Estrofem mite®</i> zarejestrowane wskazania obejmują leczenie w ramach hormonalnej terapii zastępczej oraz do stosowania u kobiet z usuniętą macicą; zgodnie z <i>ChPL Oesclim®</i> zarejestrowane wskazanie obejmuje leczenie w ramach hormonalnej terapii zastępczej) oraz F64.0 (wg ICD-10) – transseksualizm;</p> <p>Poziom odpłatności: 30%.</p> <p>Glikokortykosteroidy:</p> <p>Prednizon (Encortolon®, Predasol®)</p> <p>Wykaz leków refundowanych: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt</p> <p>Leki przeciwnowotworowe:</p> <p>Docetaksel (Docetaxel-Ebewe®, Docetaxel Accord®)</p> <p><u>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</u> załącznik C.19. m.in. nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Kabazytaksel (JEVTANA®)</p> <p>Produkt leczniczy finansowany we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020r., Katalog JGP]
	<p>Mitoksantron można rozważyć jako opcję terapeutyczną pierwszej lub drugiej linii, jednakże trzeba pamiętać, że nie wykazuje on korzyści w zakresie przeżycia tylko przynosi ulgę w objawach (Opinia eksperta, słaba rekomendacja).</p> <p>U chorych, którzy nie reagują na ADT pierwszego rzutu lub u których kliniczna lub radiologiczna progresja nie powoduje znaczącego podwyższenia PSA należy rozważyć leczenie chemioterapią skojarzoną w postaci cisplatyny/etopozydu lub karboplatyny/etopozydu (poziom 3, słaba rekomendacja).</p> <p><u>mCRPC z progresją po chemioterapii opartej na docetakselu</u> Opcje zapewniające wydłużenie przeżycia</p> <p>Kabazytaksel (25 mg/m²) plus prednizon (5 mg / dzień) (poziom 1, silna rekomendacja).</p> <p>Rad-223 co cztery tygodnie przez sześć cykli (poziom 1, silna rekomendacja).</p> <p>Jeśli nie otrzymano przed docetakselem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Octan abirateronu (1000 mg dziennie) plus prednizon (5 mg dwa razy dziennie) (poziom 1, silna rekomendacja) • Enzalutamid (160 mg / dzień) (poziom 1, silna rekomendacja) <p><u>Opcje z nieznanymi korzyściami dla przeżycia</u></p> <p>Ponowna ekspozycja na docetaksel i prednizon u chorych, u których wcześniej wystąpiła korzystna odpowiedź na docetaksel, może być uzasadniona (Opinia eksperta, słaba rekomendacja).</p> <p>Mitoksantron w połączeniu z prednizonem może być oferowany w celu paliatywnego uśmierzania bólu (opinia eksperta, słabe zalecenie).</p>	<p>(ICD10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Mitoksantron (Mitoxantron-Ebewe[®], Mitoxantron Accord[®])</p> <p>Wykaz leków refundowanych: załącznik C.77.a. i C.77.b. – wskazania refundacyjne nie obejmują raka gruczołu krokowego.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Olaparyb (Lynparza[®])</p> <p>Program lekowy: B.80. Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Pembrolizumab (KEYTRUDA[®])</p> <p>Program lekowy: B.6. Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Rucaparib (Rubraca[®])</p> <p>Produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p> <p>Immunoterapia:</p> <p>Spiuleucel-T (Provenge[®])</p> <p>Produkt leczniczy niefinansowany w Polsce.</p> <p>Denosumab (Prolia[®])</p>
NICE 2019	<p>Docetaksel jest zalecany, jako opcja leczenia dla osób z hormonopornym rakiem prostaty tylko wtedy, gdy stan sprawności według Karnofsky'ego wynosi 60% lub więcej.</p> <p>Zaleca się przerwanie leczenia docetakselem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po zakończeniu planowanego leczenia do 10 cykli lub • jeśli wystąpią poważne zdarzenia niepożądane lub • w przypadku progresji choroby potwierdzonej kryteriami klinicznymi lub laboratoryjnymi lub badaniami obrazowymi. <p>Nie zaleca się powtarzania cykli leczenia docetakselem w przypadku nawrotu choroby po zakończeniu planowanej chemioterapii. Należy zaoferować kortykosteroidy, takie jak deksametazon (0,5 mg dziennie) jako terapię hormonalną trzeciej linii po terapii deprivacji androgenów i terapii antyandrogenowej osobom z nawrotowym rakiem prostaty. Należy zaoferować rezonans magnetyczny kręgosłupa osobom, u których stwierdzono rozległe przerzuty do kręgosłupa (na przykład na podstawie scyntygrafii kości), jeśli wystąpią u</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020r., Katalog JGP]
	<p>nich jakiegokolwiek objawy związane z kręgosłupem. Nie należy rutynowo oferować rezonansu magnetycznego kręgosłupa wszystkim osobom z hormonozależnym rakiem prostaty i przerzutami do kości.</p> <p>W rekomendacji <i>NICE 2012</i> (aktualizacja w 2020 roku) wskazano, że octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany jako opcja w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ich choroba postępowała w trakcie lub po jednym schemacie chemioterapii zawierającym docetaksel, oraz • producent dostarcza octan abirateronu zgodnie z ustaleniami dotyczącymi dostępu komercyjnego uzgodnionymi z NHS Anglii. <p>W rekomendacji <i>NICE 2014</i> (aktualizacja w 2019 roku) wskazano, że w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu enzalutamid jest zalecany jako opcja do leczenia mCRPR u osób dorosłych, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, tylko jeśli producent zapewni enzalutamid ze zniżką ustaloną w schemacie dostępu dla chorego. Niniejsza rekomendacja nie obejmuje stosowania enzalutamidu w leczeniu mCRPR, leczonego wcześniej octanem abirateronu.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych: m.in. u mężczyzn >60 r.ż., po niepowodzeniu leczenia doustnymi bifosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%.</p> <p>Radiofarmaceutyki: Ra223 (Xofigo®)</p> <p>Program lekowy: B.56. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p>
PTU 2019	<p>U chorych z mCRPC będących dobrymi kandydatami do leczenia cytotoksycznego zaleca się chemioterapię - docetaksel w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie (silna rekomendacja).</p> <p>U chorych z mCRPC po terapii docetaksem zaleca się włączenie terapii przedłużającej życie pod postacią np. octanu abirateronu, kabazytakselu, enzalutamidu czy radu-223 (silna rekomendacja).</p> <p>Druga linia leczenia mCRPC powinna być ustalona na podstawie stanu ogólnego chorego przed rozpoczęciem leczenia, preferencjach czy chorobach współistniejących chorego oraz zaawansowania choroby (silna rekomendacja).</p> <p>U chorych M0 z mCRPC i dużym ryzykiem rozwinięcia przerzutów (czas podwojenia PSA ≤ 10 miesięcy) zaleca się włączenie leczenia apalutamidem lub enzalutamidem w celu odroczenia czasu do wystąpienia przerzutów (silna rekomendacja).</p>	
ASCO 2017	<p>Brakuje danych, które uzasadniają zastosowanie hormonalnych terapii II linii u chorych na nmCRPC niepoddanych uprzednio chemioterapii, u których występuje niewielkie ryzyko wystąpienia przerzutów (niskie ryzyko definiuje się jako niskie stężenie PSA i powolny wzrost PSADT).</p> <p>W przypadku chorych na nmCRPC niepoddanych wcześniej chemioterapii, z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (szybki wzrost PSADT lub PSAV), można zastosować terapie hormonalne II linii, które obniżają wartości PSA lub spowalniają szybkość wzrostu jego stężenia, najlepiej w ramach badań klinicznych, po dyskusji z chorym na temat ograniczonych dowodów naukowych, potencjalnego ryzyka, korzyści, kosztów i preferencji chorego.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020r., Katalog JGP]
	<p>Alternatywne opcje terapeutyczne dla chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka obejmują obserwację z kontynuacją utrzymywania kastracyjnego stężenia testosteronu lub udział w badaniach klinicznych.</p> <p>U chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka chemioterapia lub immunoterapia nie są zalecane, z wyjątkiem zastosowania w ramach badań klinicznych.</p> <p>Brakuje dowodów umożliwiających stworzenie zaleceń dotyczących optymalnej kolejności zastosowania terapii hormonalnych po II linii terapii hormonalnej u <u>chorych na nmCRPC wysokiego ryzyka, niepoddanych wcześniej chemioterapii</u>. Panel ekspertów nie był w stanie dojść do konsensusu w tej kwestii.</p>	
SEOM 2017	<p><i>Objawowy mCRPC</i></p> <p>W pierwszej linii leczenia zalecany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC w dawce 75 mg/m² co 21 dni oraz prednizon w dawce 5 mg bid – preferowana I linia leczenia u chorych nie stosujących uprzednio DOC. Poziom dowodów I; siła rekomendacji A; • DOC w dawce 50 mg/m² co 15 dni może być rozważony jako potencjalnie mniej toksyczna alternatywa. Poziom dowodów II; siła rekomendacji C; • Ra-223 w dawce 55 mBq/kg co 28 dni przez 6 cykli może być zaoferowany chorym z mCRPC niestosujących uprzednio DOC, z objawowymi przerzutami do kości i bez znanych przerzutów do narządów trzewnych, jeśli chory nie może lub nie chce otrzymać DOC. Poziom dowodów I, siła rekomendacji A; • ABI lub ENZ mogą być rozważone jako alternatywna I linia leczenia w objawowym CRPC u chorych nie stosujących uprzednio DOC, jeśli chory nie może lub nie chce otrzymać DOC. Poziom dowodów V; siła rekomendacji A. <p>Po leczeniu docetakselem istnieje kilka opcji do wyboru, zgodnie z charakterystyką chorych i terapią otrzymaną przed docetakselem (obecnie większość chorych otrzymuje octan abirateronu lub enzalutamid jako leczenie pierwszego rzutu CRPC)</p> <p>Kabazytaksel – poziom dowodów I; siła rekomendacji A</p> <p>Octan abirateronu – u chorych niestosujących uprzednio enzalutamidu, poziom dowodów I; siła rekomendacji A. U chorych stosujących uprzednio ENZ może być rozważony w wybranych przypadkach; poziom dowodów IV; siła rekomendacji D</p> <p>Enzalutamid – u chorych niestosujących uprzednio octanem abirateronu, poziom dowodów I; siła rekomendacji A. U chorych stosujących uprzednio ABI może być rozważony w wybranych przypadkach; poziom dowodów IV; siła rekomendacji D.</p> <p>²²³Rad może być użyteczny u chorych z przerzutami do kości uprzednio leczonymi lub nieleczonymi DOC oraz bez przerzutów do trzewi; poziom dowodów: I; siła zalecenia: A.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020r., Katalog JGP]
	<p><i>Bezobjawowy lub minimalnie objawowy mCRPC</i></p> <p>Sipuleucel-T byłby opcją leczenia bezobjawowych chorych z mCRPC, jeśli uzyskano zgodę organów regulacyjnych w Europie. Poziom dowodów: Ib. Siła zalecenia: A.</p> <p>Octan abirateronu jest opcją leczenia bezobjawowych lub minimalnie objawowych chorych z mCRPC bez przerzutów do narządów trzewnych i wcześniej nieleczonych chemioterapią. Poziom dowodów: Ib. Siła zalecenia: A.</p> <p>Enzalutamid jest opcją leczenia bezobjawowych i minimalnie objawowych chorych z mCRPC, w tym wybranych chorych z przerzutami trzewnymi, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii. Poziom dowodów: Ib. Siła zalecenia: A.</p> <p>Leczenie docetakselem należy również rozważyć u chorych z bezobjawowym lub minimalnie objawowym mCRPC i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (obecność przerzutów do narządów trzewnych). Poziom dowodów: 1a. Siła zalecenia: A.</p>	

AUA 2020

Siła rekomendacji:

Silna rekomendacja – znaczna korzyść lub szkoda netto

Umiarkowana rekomendacja – umiarkowana korzyść lub szkoda netto

Warunkowa rekomendacja – korzyść netto lub szkoda porównywalna z innymi opcjami

Zasada kliniczna – oświadczenie, które jest szeroko uzgodnione przez urologów lub innych klinicystów, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej lub nie;

Opinia eksperta – oświadczenie, osiągnięte w drodze konsensusu panelu ekspertów, oparte na szkoleniu klinicznym, doświadczeniu, wiedzy i ocenie, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej lub nie

Poziom dowodów

A – dowody wysokiej jakości (pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowania efektu)

B – dowody umiarkowanej jakości (umiarkowana pewność odnośnie szacunku efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowaniu efektu, ale istnieje możliwość, że jest on znacząco różny)

C – dowody niskiej/bardzo niskiej jakości (zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone. Rzeczywisty skutek może znacznie różnić się od oszacowania efektu/ bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu. Rzeczywisty skutek prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego wpływu)

EAU 2020

Siła rekomendacji:

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

ESMO 2020

Siła dowodów

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

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

III – prospektywne badania kohortowe

IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne

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

Poziomy rekomendacji

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

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

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

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

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

NCCN 2020

Siła rekomendacji:

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

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

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

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

SEOM 2017

Poziom dowodów

⁹ ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności

II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością

III – prospektywne badania kohortowe

IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania klinizno-kontrolne

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

Siła rekomendacji

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

B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane

C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub zagrożeń, opcja

D – umiarkowane dowody na skuteczność lub działania niepożądane, generalnie nie rekomendowane

E – silne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na działania niepożądane, nigdy nie rekomendowane

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

4. Interwencja – enzalutamid

Produkt leczniczy Xtandi™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 21 czerwca 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Europe B.V. Lek Xtandi™ dostępny jest w postaci kapsułek miękkich oraz tabletek powlekanych. Każda kapsułka zawiera 40 mg enzalutamidu, natomiast każda tabletkę zawiera 40 lub 80 mg enzalutamidu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi™

Kod ATC¹⁰	L02BB04 – antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny
Działanie leku	<p>Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzenie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. ENZ jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. ENZ kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, a tym samym blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami.</p> <p>Leczenie ENZ zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych ENZ nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Xtandi™ jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów u dorosłych mężczyzn; • w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana; • w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka ENZ to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg / cztery tabletki powlekane po 40 mg lub dwie tabletki powlekane po 80 mg) w jednorazowej dawce dobowej.</p>

¹⁰ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia produktu leczniczego Xtandi™ o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u chorego wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3. lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2. Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8</u></p> <p>Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę ENZ do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie ENZ w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh). Jednak u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania ENZ.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Xtandi™ stosuje się doustnie. Kapsulek miękkich nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, lecz należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletek powlekanych nie należy przecinać, rozkruszać ani żuć, lecz należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Lek finansowany w ramach Programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie ENZ powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu raka gruczołu krokowego.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Przeciwwskazania</u> do stosowania leku obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • kobiety, które są w ciąży lub mogą zająć w ciążę (ENZ nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym. U kobiet w ciąży lek może działać szkodliwie na płód lub spowodować poronienie). <p><u>Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u></p> <p>Nie wiadomo, czy ENZ lub jego metabolity są obecne w spermie. Jeżeli chory, w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia ENZ, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w ciąży, powinien stosować prezerwatywę. Jeżeli chory, w czasie leczenia oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia, podejmuje stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym, musi stosować prezerwatywę oraz inną skuteczną metodę</p>

	<p>antykoncepcji. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u></p> <p>Produkt leczniczy Xtandi™ wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ zgłaszano zdarzenia neurologiczne i psychiczne, w tym napad drgawkowy. Chorych należy uprzedzić o potencjalnym ryzyku wystąpienia zdarzenia psychiatrycznego lub neurologicznego podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ ENZ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p>ENZ jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych. Wprowadzając leczenie ENZ należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów. Na ogół należy unikać stosowania leku jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub nośników, jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla chorego i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt leczniczy Xtandi™ jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (INR, ang. <i>International Normalized Ratio</i>).</p> <p>Produkt leczniczy Xtandi™ zawiera sorbitol (E420). Nie należy go stosować u chorych rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.</p> <p>Osoby inne niż chory i jego opiekunowie nie powinny mieć styczności z produktem leczniczym Xtandi™, w szczególności dotyczy to kobiet, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę. Kapsułki miękkiej nie należy rozpuszczać ani otwierać. Tabletek powlekanych nie należy przecinać ani rozkruszać.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Należy zachować ostrożność stosując lek/wdrażając terapię u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, czy wątroby oraz z istniejącymi chorobami układu krążenia.</p> <p>Leczenie deprivacją androgenów może wydłużać odstęp QT. Z tego powodu, u chorych, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u chorych przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT, przed rozpoczęciem stosowania ENZ należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu <i>Torsade de Pointes</i>.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xtandi™ w czasie chemioterapii. Jednoczesne podawanie ENZ nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu, jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetakselem.</p> <p>Chorych należy monitorować pod kątem wystąpienia następujących zdarzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • napady drgawkowe – decyzję o kontynuowaniu leczenia chorych, u których wystąpił napad drgawkowy należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie; • zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i>) – u chorych, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania leku Xtandi™; • reakcje nadwrażliwości – po zastosowaniu ENZ obserwowano reakcje nadwrażliwości, objawiającą się m.in. wysypką lub obrzękiem twarzy, języka, warg lub gardła. <p><u>Plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. <i>Risk Management Plan</i>)</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP,</p>

	<p>przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p><u>Zobowiązanie do przeprowadzenia działań po dopuszczeniu do obrotu</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedstawienia informacji na temat wyników porejestacyjnego badania bezpieczeństwa mającego na celu określenie długofalowego wpływu ENZ na całkowity czas przeżycia i istotne, drugorzędowe punkty końcowe w grupie dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka. Podmiot odpowiedzialny złoży wyniki badania MDV3100-14 (PROSPER) do stycznia 2020 r. (pośrednia analiza całkowitego czasu przeżycia) oraz do grudnia 2023 r. (raport końcowy z badania klinicznego).</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Obecnie produkt leczniczy Xtandi™ finansowany jest w ramach Programu lekowego B.56.: Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) – do leczenia w ramach programu kwalifikują się chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie lub z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu. Poziom odpłatności: bezpłatny [Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020 r.].</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Xtandi™

4.1.1. Rekomendacje dotyczące finansowania enzalutamidu

4.1.1.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹¹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania leku Xtandi™ (enzalutamid) w analizowanym wskazaniu. Odnaleziono 1 dokument wydany przez AOTMiT dotyczący finansowania leku Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

AOTMiT, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **pozytywnie zaopiniował** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) u chorych po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. W uzasadnieniu wskazano, że „odnalezione wytyczne kliniczne w przypadku niepowodzenia drugiej linii leczenia (w tym przypadku terapii octanem abirateronu) dopuszczają zastosowanie enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu. Mając

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

na uwadze, że wniosek określa populację docelową jako pacjentów, którzy rozpoczęli już leczenie enzalutamidem i u których nie doszło oporności krzyżowej, zaś obserwowane wyniki są zadowalające, stosowanie dalszej terapii enzalutamidem, w świetle odnalezionych dowodów i wytycznych, może przynieść korzyści zdrowotne. W omawianym przypadku uzasadnione jest finansowanie wnioskowanej technologii medycznej. W przypadku pacjentów, u których dopiero rozważana jest terapia po niepowodzeniu drugiej linii leczenia, podanie enzalutamidu w ramach RDTL jest możliwe, jednak powinno ono być poprzedzone analizą możliwych korzyści klinicznych z zastosowania pozostałych dostępnych metod leczenia wraz z uwzględnieniem możliwości wystąpienia oporności krzyżowej (po zastosowaniu enzalutamidu) i jej wpływu na wyniki dalszego leczenia. (...) W trakcie leczenia należy monitorować pacjenta pod kątem pojawienia się oporności krzyżowej” [OP AOTMiT 2019].

4.1.1.2. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹² w analizowanym wskazaniu, wydanych przez zagraniczne organizacje.

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

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

¹² nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

Nie odnaleziono rekomendacji zagranicznych dla enzalutamidu we wnioskowanej populacji chorych.

5. Komparator

5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

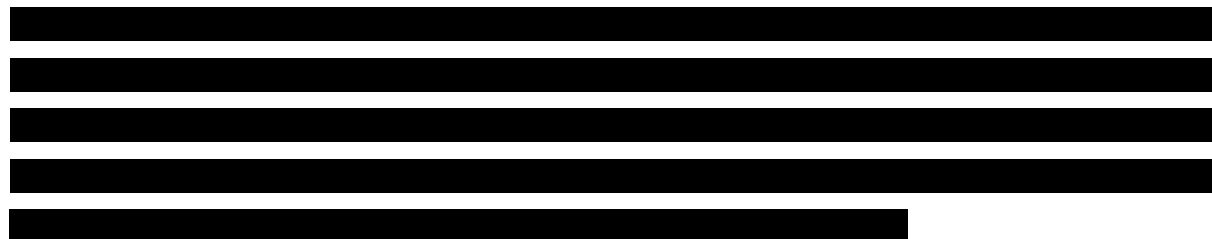
[REDACTED]

Najnowsze wytyczne wskazują, że po niepowodzeniu leczenia docetakselem w kolejnych liniach leczenia chorym można zaoferować:

- octan abirateronu;
- kabazytaksel;

- enzalutamid;
- ponowną chemioterapię docetakselem;
- inhibitory PARP (olaparyb w przypadku mutacji genów rekombinacji homologicznej – HRRm);
- pembrolizumab u chorych z niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub u chorych z zaburzeniem genetycznym odpowiadającym za naprawę DNA (dMMR);
- mitoksantron w ramach terapii paliatywnej u chorych objawowych którzy nie tolerują innych terapii;
- rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości;
- rucaparib w przypadku mutacji BRCA;
- inną drugorzędową terapię hormonalną (np. apalutamid, darolutamid);
- najlepsze leczenie wspomagające.

W wytycznych europejskich wskazuje się, że wybór dalszego leczenia pozostaje kwestią otwartą, przy czym po niepowodzeniu leczenia docetakselem i octanem abirateronu uzasadnione jest stosowanie dichlorku radu-223 lub chemioterapii drugiej linii (kabazytaksel).



Spośród wymienionych wyżej opcji terapeutycznych we wnioskowanej populacji refundowane są: docetaksel i rad-223 w ramach programu lekowego. Z kolei w Opinii Prezesa AOTMiT zwrócono uwagę, że kabazytaksel to lek nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (ani w żadnym innym). Należy również podkreślić, że zastosowanie radu jest ograniczone, ponieważ, zgodnie z *ChPL Xofigo®*, Ra-223 nie powinien być stosowany u chorych ze stwierdzonymi przerzutami trzewnymi, co również wskazano w wytycznych *AUA/ASTRO/SUO 2020*, *ESMO 2020*, *CUA-CUOG 2019* i *SEOM 2017*.

W praktyce klinicznej w sytuacji progresji podczas terapii octanem abirateronu chorzy będą mogli zastosować jedną ze ścieżek terapeutycznych dostosowanych do stanu klinicznego w momencie progresji. Tym samym uzasadnia wybór zbiorczego komparatora (BSC) obrazującego ogólny efekt leczenia po niepowodzeniu terapii docetakselem i octanem abirateronu. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę chorych leczonych w ramach ostatnich linii

leczenia oraz ograniczone dowody kliniczne, rozróżnienie terapii stosowanych w ramach BSC nie pozwoliłoby na wiarygodne odniesienie wyników dla poszczególnych opcji terapeutycznych. Najbardziej uzasadniony jest zatem wybór zbiorczego komparatora (BSC) obrazującego ogólny efekt leczenia po niepowodzeniu terapii docetakselem i octanem abirateronu.

Podsumowując, komparatorem dla enzalutamidu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC) obejmujące zróżnicowany zakres różnych terapii.

5.2. Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

W aktualnej praktyce klinicznej w ramach BSC stosuje się m.in. obserwację chorych. Pozostałe opcje terapeutyczne obejmują: radioterapię, izotopy radioaktywne, leki przeciwbólowe, kortykosteroidy i bisfosfoniary. Ponadto u indywidualnych chorych dopuszcza się możliwość zastosowania aktywnych terapii tj. kabazytakselu czy ponownej chemioterapii docetakselem (opisane w załączniku 8.2).

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

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 5.
Charakterystyka opcji terapeutycznych stosowanych w praktyce klinicznej w ramach BSC

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
Radioterapia (w tym radioterapia paliatywna)	Stosowane są różne techniki radioterapeutyczne, jednak techniki bardzo precyzyjnej radioterapii, np. radioterapii stereotaktycznej lub radioterapii z modulowaną intensywnością wiązki nie są konieczne ze względu na rozsiały charakter procesu.	W radioterapii najczęściej stosowane jest promieniowanie rentgenowskie, będące rodzajem promieniowania elektromagnetycznego. Wysoka częstotliwość fal powoduje jonizację w tkankach. Strukturą szczególnie podatną na uszkodzenia w wyniku jonizacji jest DNA jądra komórkowego. Celem radioterapii jest uszkodzenie DNA komórek nowotworu w wyniku efektu bezpośredniego oraz pośredniego. Konsekwencją tego jest utrata zdolności komórki do nieograniczonych podziałów. Zahamowanie podziałów komórek guza jest ostatecznym celem radioterapii.	Radioterapię paliatywną stosuje się u chorych na raka gruczołu krokowego zwykle, aby zmniejszyć dolegliwości związane ze zmianami przerzutowymi w kościach.	W leczeniu paliatywnym stosuje się dawki radioterapii zależne od sytuacji klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> • jednorazowo 8 Gy (spodziewane przeżycie <3 miesiące, bolesne przerzuty kostne); • 7,5 Gy w 2 frakcjach (spodziewane przeżycie wynoszące kilka tygodni); • 0,5-1 Gy w 4-6 frakcjach (zahamowanie stanu zapalnego); • 3-4 Gy w 5 frakcjach (spodziewane przeżycie <3-6 miesięcy: przerzuty kostne z naciekaniem tkanek miękkich, przerzuty raka oskrzela zagrażające zamknięciem oskrzela/krwawieniem, przerzuty w tkankach miękkich z owrzodzeniami lub powodujące ból, liczne przerzuty do mózgu, zły stan ogólny i pozaczaskowe przerzuty nowotworu); • 3 Gy w 10 frakcjach (spodziewane przeżycie <rok, przerzuty kostne napromieniane w celu uwapnienia zaawansowany rak oskrzela, liczne przerzuty do mózgu, stopień sprawności według Karnofskiego >70%); • 3 Gy w 13-15 frakcjach (spodziewane przeżycie nieco ponad rok, przerzuty kostne jedynym objawem nowotworu, zaawansowany rak oskrzela, dość

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
				<p>dobry stan ogólny, współistniejące choroby);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Gy w 20-30 frakcjach (spodziewane przeżycie >rok, zaawansowany rak oskrzela w III stopniu zaawansowania i dobry stan ogólny); • 2-3 Gy w 20-30 frakcjach IMRT (chorzy na zaawansowane nowotwory będący w wystarczająco dobrym stanie ogólnym, ponowne napromienianie, chorzy w dobrym stanie ogólnym, np. z pojedynczymi przerzutami w okolicy rdzenia kręgowego, pojedynczymi przerzutami do kręgosłupa naciekającymi rdzeń kręgowy); • 12-26 Gy w 1-3 frakcjach; stereotaksja (chorzy w dobrym stanie ogólnym z pojedynczym/kilkoma przerzutami do mózgu, pojedynczym/kilkoma przerzutami do płuc lub wątroby).
<p>Izotopy radioaktywne</p>	<p>W leczeniu dolegliwości bólowych wywołanych przez zmiany przerzutowe do układu kostnego dostępne są dwa izotopy radioaktywne tj. stront-89 (występujący pod nazwą handlową ⁸⁹SrCl₂ POLATOM®) oraz samar-153 (występujący pod nazwą handlową Quadramet®).</p> <p>Produkt leczniczy Quadramet® (podmiot odpowiedzialny CIS bio international) dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań. Jeden ml roztworu zawiera leksydronam</p>	<p>Samar-153 emituje cząstki beta o średniej energii oraz fotony gamma widoczne w badaniach obrazowych i posiada okres połowicznego rozpadu 46,3 godziny (1,93 dnia).</p> <p>Izotop strontu również wykazuje działanie promieniotwórcze. Leczenie strontem-89 powoduje znaczne zmniejszenie bólu u około 80% chorych, w tym całkowity zanik bólu obserwuje się u około 20% poddanych terapii.</p>	<p>Produkt leczniczy Quadramet® wskazany w zwalczaniu bólów kostnych u chorych z mnogimi bolesnymi osteoblastycznymi ogniskami przerzutowymi, które w badaniu scyntygraficznym kości gromadzą bisfosfoniary znakowane technetem (^{99m}Tc). Obecność przerzutów</p>	<p>Zalecana dawka preparatu Quadramet® wynosi 37 MBq na kg masy ciała. Powtórne podanie preparatu należy uzależnić od indywidualnej odpowiedzi chorego na wcześniejsze leczenie i od objawów klinicznych. Należy przestrzegać zachowania minimalnego odstępu 8 tygodni pomiędzy kolejnym wstrzyknięciem, z uwzględnieniem powrotu do prawidłowej funkcji szpiku kostnego.</p> <p>Produkt leczniczy ⁸⁹SrCl₂ POLATOM® podawany jest choremu w jednorazowej</p>

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
	<p>pentasodowy samaru o aktywności promieniotwórczej 1,3 GBq w dniu odniesienia (co odpowiada 20-80 µg/ml samaru na fiołkę).</p> <p>Produkt leczniczy ⁸⁹SrCl₂ POLATOM® (podmiot odpowiedzialny Narodowe Centrum Badań Jądrowych) również dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań. Jeden ml roztworu zawiera stront o aktywności promieniotwórczej 37,5 MBq.</p>		<p>osteoblastycznych wychwytyjących bisfosfoniany znakowane technetem (^{99m}Tc), należy potwierdzić przed rozpoczęciem terapii.</p> <p>Produkt leczniczy ⁸⁹SrCl₂ POLATOM® wskazany jest do paliatywnego leczenia bolesnych przerzutów nowotworowych z gruczołu krokowego i gruczołu piersiowego do układu kostnego. Terapia chlorkiem strontu ⁸⁹SrCl₂ powinna być poprzedzona badaniem scyntygraficznym układu kostnego. Najczęściej wskazaniem do terapii chlorkiem strontu ⁸⁹SrCl₂ jest występowanie mnogich, rozsianych przerzutów nowotworowych u chorych poddawanych wcześniej terapii konwencjonalnej (chemioterapia, hormonoterapia, leczenie środkami narkotycznymi), u których nie uzyskano odpowiedzi przeciwbólowej.</p>	<p>iniekcji dożylniej, w dawce odpowiadającej aktywności 150 MBq (4 mCi) w objętości około 4 ml roztworu. W razie nawracającego bólu dopuszcza się podanie kolejnej porcji leku radiofarmaceutycznego w czasie nie krótszym niż 3 miesiące od podania poprzedniej dawki tak, aby zmniejszyć ryzyko kumulacji działania mielotoksycznego.</p>
Leki przeciwbólowe	Wśród leków przeciwbólowych, stosowanych w leczeniu bólu	Dihydrokodeina jest półsyntetycznym opioidowym lekiem	Produkt leczniczy DHC Continus® wskazany jest w	Zalecane dawkowanie produktu DHC Continus® to 1 tabletka co 12 godzin.

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
	<p>nowotworowego, finansowanych ze środków publicznych w Polsce znajdują się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opioidowe leki przeciwbólowe (buprenorfina, dihydrokodeina, fentanyl, metadon, morfina, oksykodon, tramadol i tramadol w skojarzeniu z paracetamolem); • niesteroidowe leki przeciwbólowe (diklofenak, ketoprofen). <p>Przykładowym opioidowym lekiem przeciwbólowym finansowanym ze środków publicznych we wskazaniu obejmującym silne bóle nowotworowe jest dihydrokodeina. Dostępna jest ona w Polsce pod nazwą handlową DHC Continus®. Produkt leczniczy DHC Continus® (podmiot odpowiedzialny: Norpharma A/S) dostępny jest w postaci tabletek powlekanych o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60, 90 lub 120 mg winianu dihydrokodeiny.</p> <p>Według klasyfikacji ATC dihydrokodeina należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwbólowe o kodzie ATC: N 02 AA 08.</p>	<p>przeciwbólowym o działaniu słabszym niż morfina. Działa ona na receptory opioidowe w mózgu, zmniejszając wrażliwość chorego na ból oraz wzmacniając odporność psychiczną na ból poprzez zmniejszenie lęku związanego z odczuwaniem bólu.</p>	<p>zwalczaniu silnych bólów nowotworowych oraz bólów przewlekłych o innej etiologii.</p>	<p>Tabletkę należy połknąć w całości, nie rozgryzać.</p>
<p>Kortykosteroidy</p>	<p>Deksametazon jest finansowany w Polsce we wskazaniu pozarejestracyjnym obejmującym leczenie wspomagające w terapii nowotworów złośliwych. Dostępny jest on w Polsce pod nazwą handlową Pabi-Dexamethason® i Dexamethasone KRKA®.</p>	<p>Deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym. Działa około 7,5 razy silniej przeciwzapalnie niż</p>	<p>Wskazanie rejestracyjne dla Pabi-Dexamethason® obejmuje choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami, a także zastosowanie pomocnicze w kontroli obrzęku mózgu.</p>	<p>Dawki ustala się indywidualnie zależnie od ciężkości choroby i reakcji chorego na leczenie. Dorośli: zwykle od 0,5 mg do 10 mg na dobę zależnie od rodzaju choroby. W przypadku niektórych chorych może zaistnieć konieczność czasowego zwiększenia dawki. Po</p>

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
	<p>Produkt leczniczy Pabi-Dexamethason® (podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.) dostępny jest w postaci tabletek, zawierających 500 µg lub 1 mg deksametazonu.</p> <p>Według klasyfikacji ATC deksametazon należy do grupy farmakoterapeutycznej: glikokortykosteroidy o kodzie ATC: H 02 AB.</p>	<p>prednizon. Silnie hamuje wydzielanie kortykotropiny z przysadki mózgowej i wtórnie zmniejsza stężenie kortyzolu we krwi.</p>		<p>uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki i kontynuować obserwację chorego.</p>
<p>Bisfosfoniany</p>	<p>W grupie bisfosfonianów, lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. Dostępny jest on m.in. pod nazwą handlową Desinobon® (podmiot odpowiedzialny: Alvogen IPCo) dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiolka (5 ml koncentratu) zawiera 4 mg kwasu zoledronowego.</p> <p>Według klasyfikacji ATC kwas zoledronowy należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniany o kodzie ATC: M 05 BA 08.</p>	<p>Kwas zoledronowy jest inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty. Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości. Dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony.</p> <p>Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, kwas zoledronowy ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości.</p>	<p>Produkt leczniczy Desinobon® jest obecnie wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości; • leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. tumor-induced hypercalcaemia– 	<p>Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości wynosi 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni.</p> <p>Chorzy powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę.</p>

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
			TIH) u dorosłych chorych.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Continus®*, *ChPL Desinobor®*, *ChPL Quadramet®*, *ChPL Pabi-Dexamethason®*, *Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020 r.*, *Opracowanie AOTMiT 2019*

5. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- jakość życia związana z chorobą (czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- odpowiedź PSA;
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

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

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

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

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

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

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

6. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7. Kierunki analiz

7.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ENZ oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS określonym w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dla enzalutamidu

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa.¹³</p> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] [REDACTED] 	[REDACTED]
Interwencja	<p>Enzalutamid stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi®</i>: 160 mg w jednorazowej dawce dobowej.</p> <p>U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p>	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory¹⁴	<p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)¹⁵ w ramach którego stosuje się zróżnicowany zakres terapii dostosowany do stanu klinicznego chorego.</p> <p>Komentarz 1: Definicja populacji wnioskowanej implikuje, że dla komparatora poszukiwane będą następujące ścieżki leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ABI → BSC; • ABI → DOC → BSC. <p>Komentarz 3: Wstępne przeszukanie baz oraz rejestrów badań klinicznych wykazało brak badań, w których w jednym z ramion chorych po niepowodzeniu leczenia docetakselem i octanem abirateronu stosowaliby BSC lub PLC. W związku z powyższym w sytuacji braku badań dla BSC/PLC włączane będą badania dla następujących ścieżek leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC → ABI; • ABI → DOC. <p>Komentarz 3: Porównywane będą ścieżki leczenia z tą samą kolejnością leków w sekwencji tzn. wyniki dla ścieżki DOC → ABI → ENZ zostaną zestawione z wynikami dla ścieżki DOC → ABI → BSC, ze względu na mniejszą heterogeniczność danych wyjściowych</p>	<p>Niezgodne z założonymi.</p> <p>n/d</p>

¹³ szczegółowa charakterystyka populacji zgodna z opisem w programie lekowym

¹⁴ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

¹⁵ niniejszy raport został przygotowany w ramach odpowiedzi na wezwanie dot. procesu RDTL. Zgodnie z ustawą o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego chorego zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite chorych; • czas przeżycia wolnego od progresji choroby • progresja, odpowiedź PSA; • ocena punktów końcowych raportowanych przez chorego (jakości życia, bólu); • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ¹⁶	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d

¹⁶ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁷ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla enzalutamidu stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są następujące badania:

¹⁷ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

- *de Bono 2018*: badanie eksperymentalne, otwarte, fazy IV [de Bono 2018];
- *Davies 2016*: badanie obserwacyjne, retrospektywne [Davies 2016];
- *Badrising 2016a*: badanie obserwacyjne, retrospektywne [Badrising 2016a].

Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Xtandi™ względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [Rozporządzenie MZ 2012].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany wykonany od podstaw model (model wykonany *de novo*) przedstawiający inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi™ (enzalutamid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po leczeniu octanem abirateronu, u których nie wystąpiła oporność krzyżowa, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej; lek stosowany w ramach programu lekowego. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Xtandi™ nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xtandi™ w przedstawionym wskazaniu.

8. Załączniki

9.1. Wyniki badania ankietowego

9.1.1. Ekspert 1

[Redacted text block containing survey results for Expert 1, consisting of multiple paragraphs of blacked-out content.]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

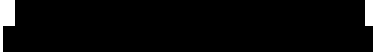
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

			
---	--	--	--

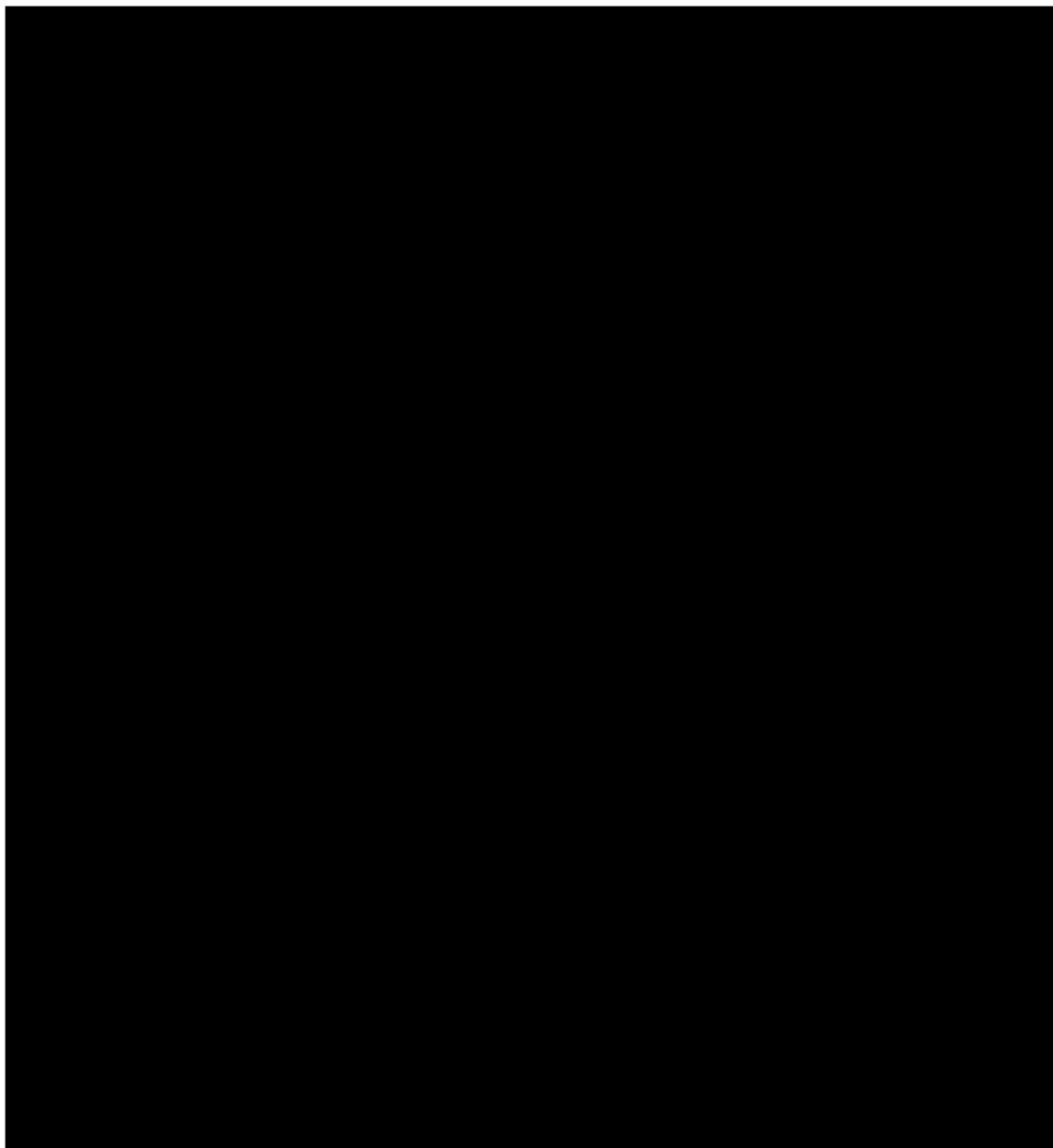


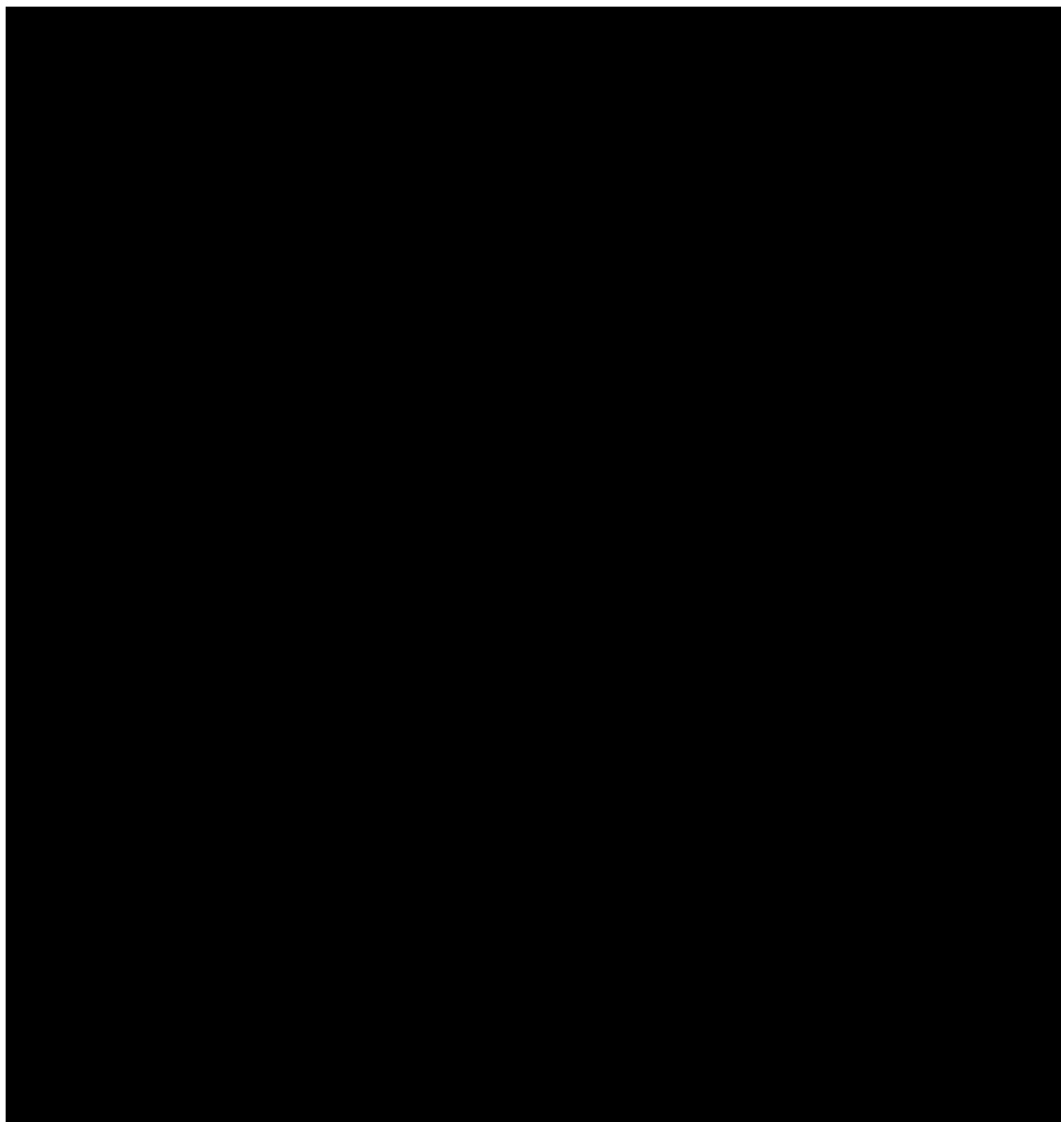






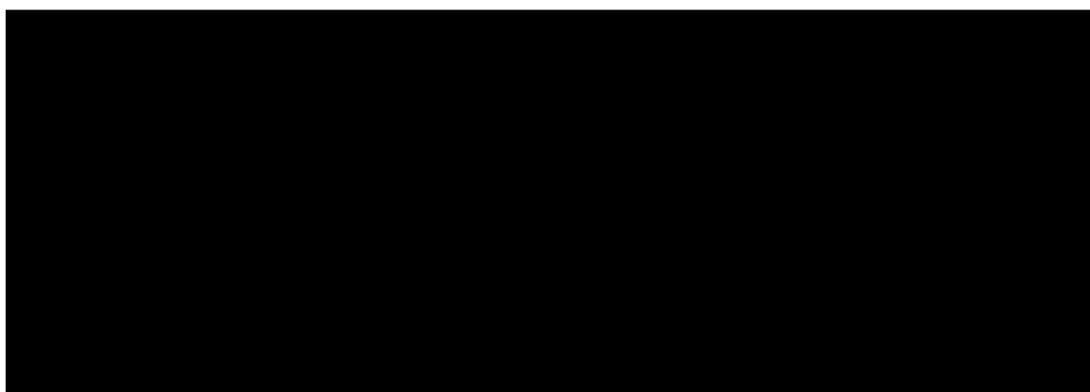
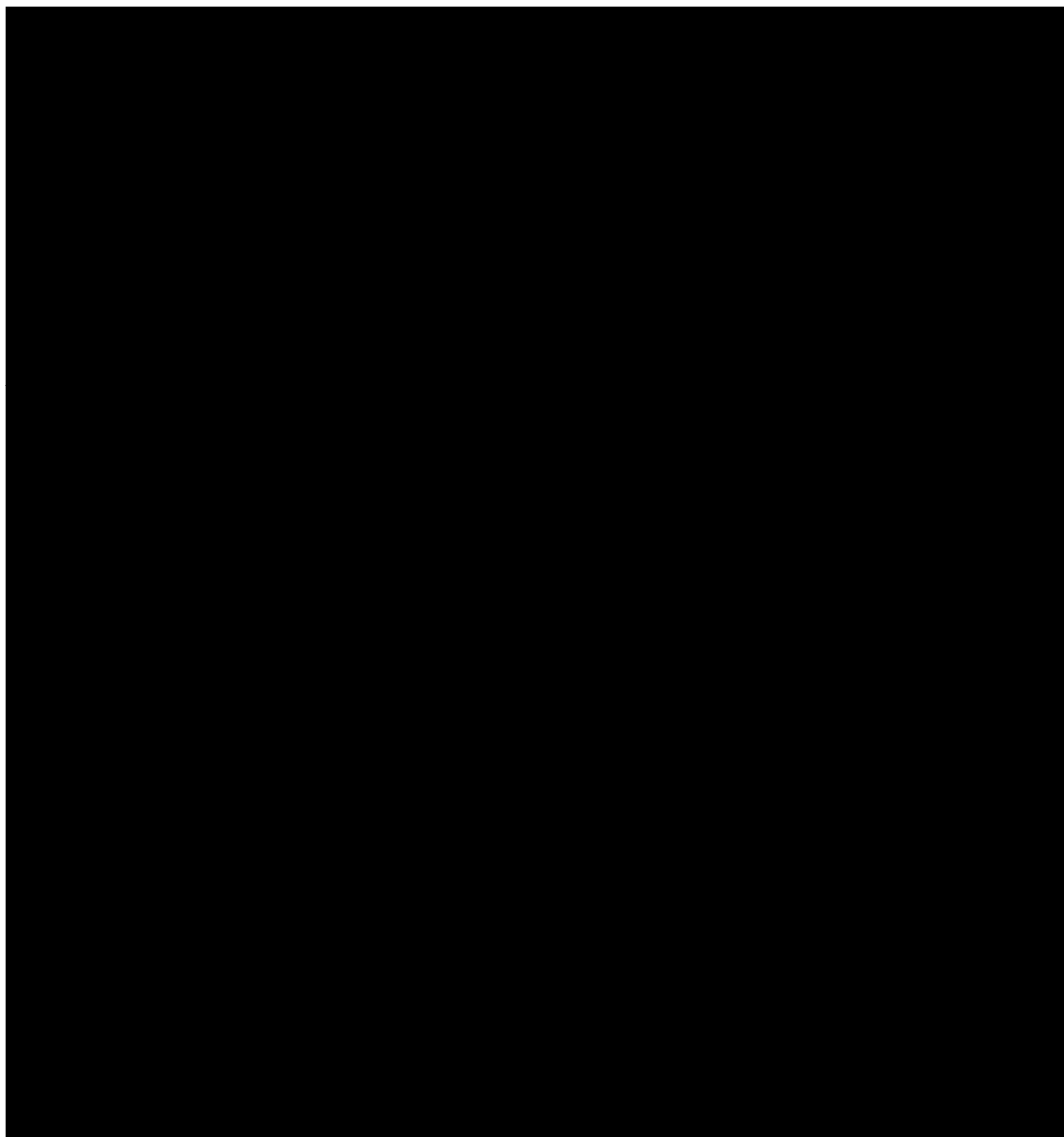


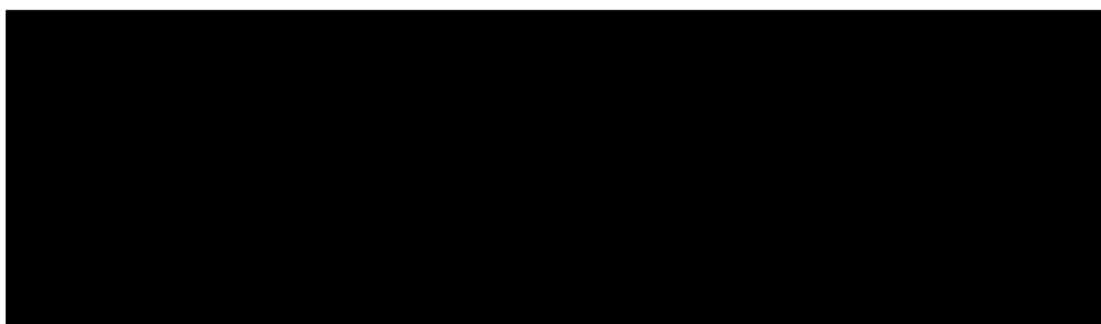
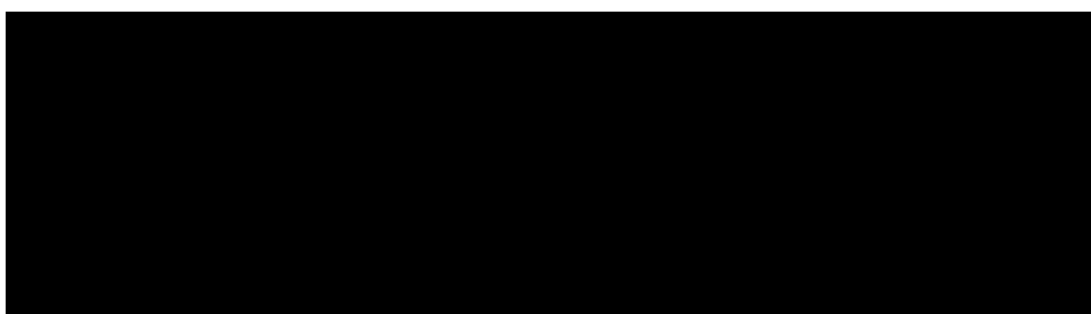




3. W przypadku leczenia chorych enzalutamidem (po wcześniejszym leczeniu octanem abirateronu) jak w często w Pani/Pana opinii powinny być wykonywane badania obrazowe (tomografia komputerowa, lub rezonans magnetyczny)?

¹ Odnalezione dane literaturowe sugerują, że występowanie oporności krzyżowej w praktyce klinicznej stwierdzane jest pośrednio – przy zaobserwowaniu braku odpowiedzi na leczenie enzalutamidem u pacjentów wcześniej leczonych octanem abirateronu lub przy szybkiej utracie tej odpowiedzi [Opinia AOTMIT]





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

Tabela 7.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 1
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8.2. Charakterystyka kabazytakselu i docetakselu

Tabela 8.
Charakterystyka kabazytakselu i docetakselu

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
Docetaksel	Refundacja docetakselu obejmuje wskazania opisane w załączniku C.19., jest to m.in. nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Docetaksel jest dostępny pod nazwą handlową Docetaxel-Ebewe®, Docetaxel Accord®. Według klasyfikacji ATC deksametazon należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe (alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego) o kodzie ATC: L 01 CD 02.	Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym przez pobudzenie łączenia tubuliny. w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano <i>in vitro</i> , że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.	Produkt leczniczy Docetaxel-Ebewe® jest obecnie wskazany w leczeniu uzupełniającym u chorych z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych, z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych. Inne wskazania obejmują leczenie raka piersi, niedrobnokomórkowego rak płuc, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi.	W przypadku raka gruczołu krokowego zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m ² pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu dwa razy na dobę. Jeśli równocześnie podawane są prednizon i prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu.
Kabazytaksel	Kabazytaksel jest finansowany we wskazaniu: rak prostaty z przerzutami do kości i do węzłów chłonnych jamy brzusznej (ICD10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Kabazytaksel jest dostępny pod nazwą handlową JEVTANA®. Według klasyfikacji ATC deksametazon należy do grupy	Kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym działającym przez zakłócenie sieci połączeń mikrotubul w komórkach. Kabazytaksel wiąże się z tubuliną i pobudza proces odkładania się tubuliny do mikrotubul, hamując równocześnie ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co	Produkt leczniczy JEVTANA® w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych	Zalecana dawka wynosi 25 mg/m ² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia.

Leczenie stosowane w ramach BSC	Opis	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania
	farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe (alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego) o kodzie ATC: L 01 CD 04.	powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki.	wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Docetaxel-Ebewe®, ChPL JEVTANA®, Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020 r.

9. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów gruczołu krokowego.....	13
Tabela 2. Skala Gleasona vs skala ISUP	19
Tabela 3. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	28
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Xtandi™	41
Tabela 5. Charakterystyka opcji terapeutycznych stosowanych w praktyce klinicznej w ramach BSC.....	50
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dla enzalutamidu.....	61
Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	77
Tabela 8. Charakterystyka kabazytakselu i docetakselu	78

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>AOTMiT 2016</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Warszawa 2016
<i>AUA 2018</i>	Cookson M.S., Roth, B.J., Dahm P. i in., Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline, American Urological Association Education and Research 2018, 1-23
<i>ChPL Desinobon®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Desinobon®, http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Desinobon_4mg5ml_konc.pdf (data dostępu: 09.11. 2020 r.)
<i>ChPL DHC Continus®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego DHC Continus® http://leki.urpl.gov.pl/files/DHCContinus_tabl_3dawki.pdf (data dostępu: 09.11. 2020 r.)
<i>ChPL Docetaxel-Ebewe®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Ebewe® http://chpl.com.pl/data_files/2012-03-07_docetaxel-e_chpl.pdf (data dostępu: 09.11. 2020 r.)
<i>ChPL JEVTANA®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego JEVTANA® https://www.sanofi.pl/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-PL/Home/Nasze-produkty/Leki-na-recepte/Jevtana/Jevtana_ChPL_042017.pdf?la=pl (data dostępu: 09.11. 2020 r.)
<i>ChPL Pabi-Dexamethason®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason® http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf (data dostępu: 09.11. 2020 r.)
<i>ChPL Quadramet®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Quadramet® http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000150/WC500041751.pdf (data dostępu: 09.11. 2020 r.)
<i>ChPL Xtandi™</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™ http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141128130245/anx_130245_pl.pdf (data dostępu: 09.11. 2020 r.)
<i>Crook 2013</i>	Crook J., Fernandez Ots A., Czynniki rokownicze w nowo rozpoznanym raku gruczołu krokowego i ich wpływ na wybór leczenia, Semin Radiat Oncol 2013, 23: 165-172
<i>Davies 2016</i>	Davies R.S., Smith C., Lester J.F., Third-line Enzalutamide Following Docetaxel and Abiraterone in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer, Anticancer Res 2016, 36(4):1799-803
<i>de Bono 2018</i>	de Bono J.S., Chowdhury S., Feyereabend S. i in., Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥ 24 weeks in Europe, Eur Urol 2018, 74(1):37-45
<i>Didkowska 2009</i>	Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego w: Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku, Warszawa 2009, ISSN 0867-8251, 69-74
<i>Drewniak 2013</i>	Drewniak T., Enzalutamid wydłuża przeżycie u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację po uprzedniej chemioterapii, Przegląd Urologiczny 2013, 2 (78): 56-57
<i>EAU 2020</i>	Mottet N., Cornford P., van den Bergh i in., EAU Guidelines. Prostate Cancer, 2020
<i>EMA 2015</i>	European Medicines Agency, Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2, 2015, 1-20
<i>EMA 2016</i>	European Medicines Agency, Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/292464/2014, 2016, 1-18

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>EMA 2017</i>	European Medicines Agency, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/205/95 Rev.5, 2017, 1-43
<i>Głogowski 2015</i>	Głogowski Ł., Skuteczna kontrola objawów zaawansowanego raka gruczołu krokowego – opis pacjenta leczonego octanem abirateronu, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2015, 11 (supl. C): 1-4
<i>Heidenreich 2011</i>	Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. i in., Guidelines on Prostate Cancer, 2011, 1-184
<i>Higgins 2011</i>	Higgins J.P.T., Green S. (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration 2011, http://handbook-5-1.cochrane.org/ (data dostępu: 12.12.2019 r.)
<i>Hong 2014</i>	Hong J.H., Kim I.Y., Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Korean Journal of Urology 2014, 55: 153-160
<i>Howard 2017</i>	Howard L.E., Moreira D., De Hoedt A. i in., Cut-points for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer, BJU Int. 2017, 120 (5B): 80-86
<i>IARC WHO 2018</i>	International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Global Cancer Observatory, 2018, http://gco.iarc.fr/ (data dostępu: 2.11.2020 r.)
<i>ICER 2018</i>	Institute for Clinical and Economic Review, A Look at Antiandrogen Therapies for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, 2018, 1-7
<i>Katalog JGP</i>	Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, 2019, https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu: 12.11.2020 r.)
<i>Kohli 2011</i>	Kohli M., Tindall D.J., Postępy w diagnostyce i leczeniu raka gruczołu krokowego, Medycyna po dyplomie 2011, 20 (2): 54-63
<i>KRN 2017a</i>	Krajowy Rejestr Nowotworów, Raport, zachorowania, 2016
<i>KRN 2017b</i>	Krajowy Rejestr Nowotworów, Raport, zgony, 2016
<i>Mateo 2018</i>	Mateo J., Fizazi K., Gillessen S. i in., Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer, Eur Urol. 2018, 1-9, doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.035
<i>NICE 2019</i>	NICE, Prostate cancer: diagnosis and management NICE guideline Published: 9 May 2019, 1-51
<i>Obwieszczenie MZ na dzień 21 października 2020 r.</i>	Załącznik do Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r
<i>OP AOTMiT 2019</i>	Opinia nr 76/2020 z dnia 1 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
<i>Opracowanie AOTMiT 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego. Opracowanie analityczne AOTMiT, lipiec 2019, 1-446
<i>Petrasz 2015</i>	Petrasz P., Słojewski M., Rak prostaty – PCa (ang. Prostate Cancer), 2015, 1-15
<i>PTOK 2013</i>	Borówka A., Fijuth J., Potemski P., Nowotwory układu moczowo-płciowego, Rak gruczołu krokowego w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r., pod red. Stelmach A., Potemski P., 2013, 335-352
<i>PTU 2019</i>	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Fundacja Eksperti dla Zdrowia, Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego, Warszawa, 4 lipca 2019, 1-130

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Rozporządzenie MZ 2012</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>Saad 2010</i>	Saad F., Hotte, S.J., Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer, <i>Can Urol Assoc J</i> 2010, 4 (6): 380-384
<i>Szliszka 2013</i>	Szliszka E., Nowa era terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego: enzalutamid (MDV3100) i inne antyandrogeny drugiej generacji, <i>Przeгляд Urologiczny</i> 2013, 6 (82): 6-13
<i>Szliszka 2013a</i>	Szliszka E., Nowa era terapii hormonalnej w raku gruczołu krokowego: abirateron i inne inhibitory CYP17, <i>Przeгляд Urologiczny</i> 2013, 4 (80): 8-14
<i>Szymański 2011</i>	Szymański M., Rak prostaty w: <i>Gazeta Pacjenta</i> , Warszawa 2011, ISSN: 1897-1903, 01: 13-15
<i>UICC 2017</i>	Union for International Cancer Control, TNM Classification of Malignant Tumours, Eight Edition, edit. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C., Oxford, UK, 2017, ISBN 9781119263548, 1-241
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <i>Dz.U.</i> 2011 Nr 122 Poz. 696
<i>Wojtyniak 2016</i>	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Sytuacja zdrowotna ludności polski i jej uwarunkowania, pod red. Wojtyniak B., Goryński P., Warszawa 2016, ISBN 978-83-89379-49-8, 1-448
<i>Wysocki 2014</i>	Wysocki W., Rak prostaty, <i>Medycyna praktyczna</i> 2014, https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/100849,rak-gruczolu-krokowego (data dostępu: 12.11.2020 r.)
<i>Xtandi™ BIA</i>	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – raport Xtandi™ 2020 r.
Wytyczne	
<i>ASCO 2017</i>	Virgo K.S., Basch E., Loblaw A. i in., Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017, 35 (17): 1952-1964
<i>AUA/ASTRO/SUO 2020</i>	Lowrance W., Breau R., Chou R., i in., ADVANCED PROSTATE CANCER: AUA/ASTRO/SUO GUIDELINE 2020, 1-43
<i>CUA-CUOG 2019</i>	Saad F., Aprikian A., Finelli A. i in., 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC), <i>Can Urol Assoc J</i> 2019;13 (10): 307-14
<i>EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG 2020</i>	Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N., i in., EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines. <i>Prostate Cancer</i> , 2020, 1-182
<i>ESMO 2020</i>	Parker C., Castro E., Fizazi K. i in., Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 2020, 31 (9): 1119-34
<i>NCCN 2020</i>	National Comprehensive Cancer Network, <i>Prostate Cancer Version 2.2020</i> , 1-167
<i>NICE 2012</i>	NICE, Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen Technology appraisal guidance Published: 27 June 2012, 1-51

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>NICE 2014</i>	NICE, Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen Technology appraisal guidance Published: 23 July 2014, 1-57
<i>NICE 2019</i>	NICE, Prostate cancer: diagnosis and management NICE guideline Published: 9 May 2019, 1-51
<i>PTU 2019</i>	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii, Fundacja Ekspertów dla Zdrowia, Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego, Warszawa, 4 lipca 2019, 1-130
<i>SEOM 2017</i>	Cassinello J., Arranz J., Piulats J. i in., SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017), Clin Transl Oncol (2018) 20: 57–68
Rekomendacje	
<i>OP AOTMiT 2019</i>	Opinia nr 76/2020 z dnia 1 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) w ramach V linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.