

# Olaparyb (Lynparza<sup>®</sup>) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2021

## Autorzy

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

## Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

## Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez AstraZeneca.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	3
Streszczenie .....	4
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>10</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	10
2.2 Etiologia i patogenezę .....	10
2.3 Klasyfikacja .....	10
2.4 Rozpoznanie .....	12
2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	13
2.6 Wpływ mutacji BRCA 1 i BRCA 2 na występowanie i przebieg choroby .....	14
2.7 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	15
2.8 Aktualne postępowanie medyczne .....	20
2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
<b>3 Schemat PICOS .....</b>	<b>28</b>
3.1 Określenie liczebności populacji docelowej .....	28
3.2 Interwencja .....	28
3.2.1 Charakterystyka interwencji .....	28
3.2.2 Status refundacyjny w Polsce .....	35
3.3 Komparator .....	43
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	43
3.3.2 Charakterystyka komparatorów .....	46
3.4 Efekty zdrowotne .....	58
3.5 Rodzaj i jakość dowodów .....	60
<b>4 Podsumowanie .....</b>	<b>61</b>
<b>5 Aneks 1 Projekt programu lekowego .....</b>	<b>62</b>
<b>6 Aneks 2. Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych .....</b>	<b>65</b>
<b>7 Aneks 3. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w programie B.56 oraz pozostałe leki refundowane w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego – na dzień na 20 sierpnia 2021 r. ....</b>	<b>66</b>
Spis rysunków .....	76
Spis tabel .....	77
Bibliografia .....	79

## Wykaz skrótów i akronimów

ADT	Terapia antyandrogenowa (ang. <i>androgen deprivation therapy</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASAP	nietyпова proliferacja drobnoguczołowa (ang. <i>atypical small acinar proliferation</i> )
BSC	najlepsze leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTC	krążące komórki nowotworowe (ang. <i>circulating tumor cells</i> )
DRE	badanie prostaty per rectum (ang. <i>digital rectal examination</i> )
GGN	górną granicę normy
GS	skala Gleasona (ang. <i>Gleason score</i> )
HRR	naprawa rekombinacji homologicznej (ang. <i>Homologous Recombination Repair</i> )
HSPC	hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (ang. <i>hormone-sensitive prostate cancer</i> )
mCRPC	rozsiały oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> )
NHA	leki hormonalne nowej generacji
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badanie (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
PSA	swoisty antygen gruczołu krokowego (ang. <i>prostate-specific antigen</i> )
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RGK	rak gruczołu krokowego
TRUS	ultrasonografia przezodbytnicza (ang. <i>transrectal ultrasonography</i> )

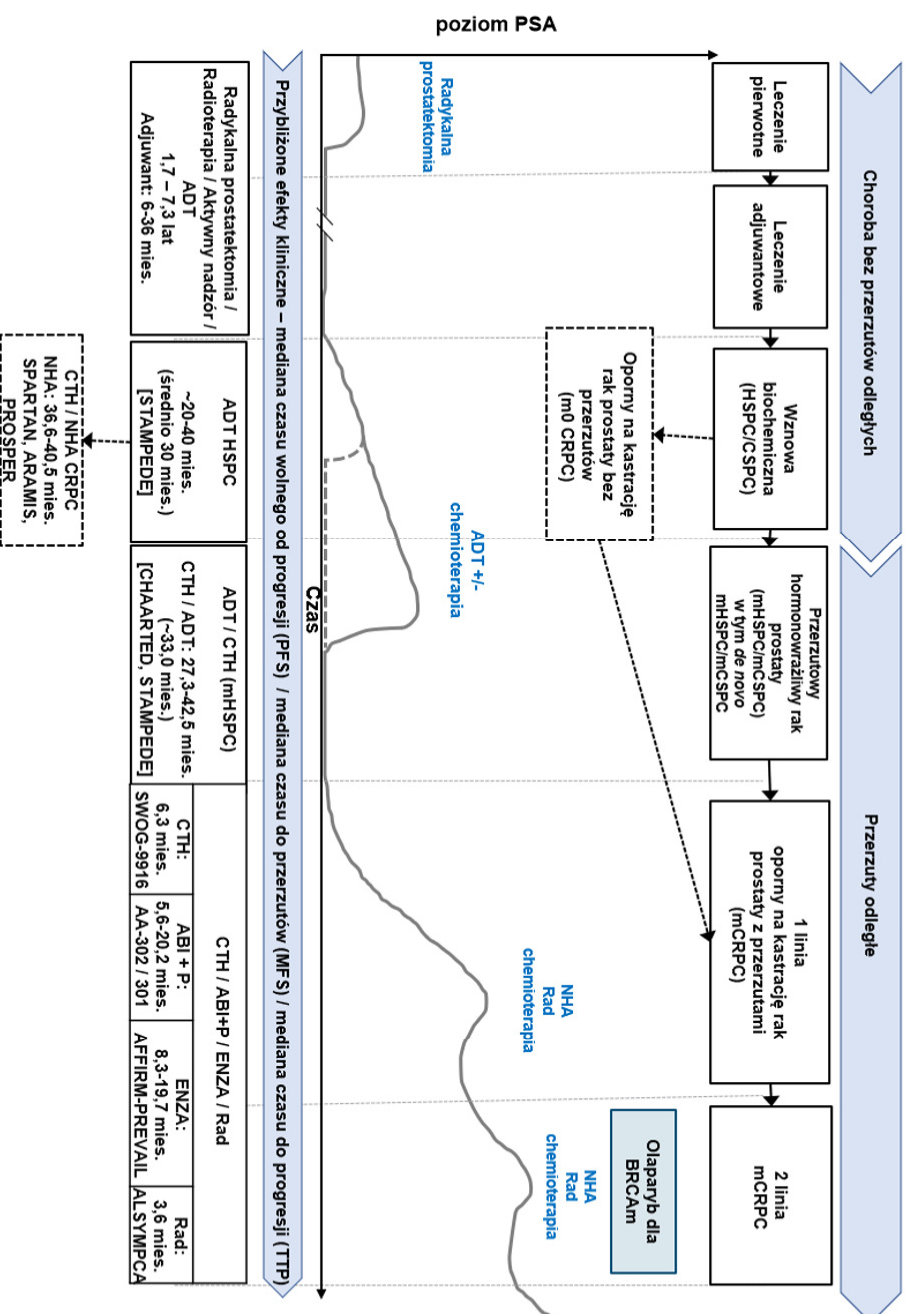
# Streszczenie

Celem niniejszego dokumentu jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych olaparybu (Lynparza®) w leczeniu pacjentów z rozsiałym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 oraz BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których to pacjentów doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji (ang. *new hormonal agents*, NHA).

Rak gruczołu krokowego (RGK; ICD-10: C61) jest nowotworem złośliwym rozwijającym się w gruczole krokowym (inaczej w sterczu lub prostatie). Najczęstszym nowotworem złośliwym stercza jest rak gruczołowy (ponad 95% przypadków), zwykle wywodzący się z nabłonka obwodowej części gruczołu i najczęściej wieloogniskowy.

Rak prostaty charakteryzuje się etapowym przebiegiem, z którego istotnymi elementami decyzyjnymi, jeśli chodzi o wybór terapii jest moment wystąpienia oporności na kastrację oraz moment pojawienia się przerzutów odległych. U większości pacjentów w momencie diagnozy rak zlokalizowany jest wyłącznie w prostatie i u dużego odsetka pacjentów (ok. 75%) może być leczony z intencją radykalną za pomocą zabiegu operacyjnego lub radioterapii. Jednak około jedna czwarta pacjentów jest diagnozowana już na etapie choroby z przerzutami odległymi (wrażliwej na hormony (de novo metastatic HSPC)), a u niewielkiego odsetka pacjentów w momencie rozpoznania występuje przerzutowa choroba hormonowrażliwa wysokiego ryzyka [Wade 2018]. Ze względu na rolę androgenów (testosteronu i dihydrotestosteronu) w progresji nowotworu, leczeniem z wyboru w momencie diagnozy jest terapia antyandrogenowa (ADT). W przypadku, gdy w czasie terapii ADT następuje progresja choroby, można wdrożyć leczenie NHA bądź inne leczenie celowane. Pomimo coraz większej ilości dostępnych informacji istnieją ograniczone wytyczne dotyczące optymalnej kolejności stosowania chemioterapii i NHA. Olaparyb jest pierwszym inhibitorem PARP, który został zarejestrowany w leczeniu przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Jest to również pierwsza i jak na razie jedyna zarejestrowana w Unii Europejskiej terapia celowana, przeznaczona do stosowania w wyselekcjonowanej molekularnie (ok. 10%) grupie chorych z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których występują mutacje genów BRCA1 i BRCA2. Poszczególne stadia choroby wraz ze standardowymi terapiami stosowanymi w tych stadiach przedstawiono na Wykresie 1.

Wykres 1 Stadia raka gruczołu krokowego oraz przybliżone efekty terapii



ABI – abirateron; ADT – terapia deprywacji androgenów; APA – apalutamid; AS – aktywny nadzór; DOC – docetaksel; ENZ – enzalutamid; mHFS – mediana przeżycia bez przerzutów; mPFS – mediana przeżycia wolnego od progresji; mTTP – mediana czasu do progresji leczenia; NHA – nowy środek hormonalny; P – prednizolon; PFS – przeżycie bez progresji; R-223 – rad-223; RP – radykalna prostatektomia; rPFS – przeżycie bez progresji radiograficznej; RT – radioterapia.

Źródło: dane wnioskodawcy

Geny BRCA1 i BRCA2, występujące u ok. 10% pacjentów, mają wpływ na większe prawdopodobieństwo wystąpienia i bardziej agresywny od standardowego przebieg choroby. Analiza śródkresowa prowadzonego aktualnie badania IMPACT wykazała większą częstość występowania raka prostaty u mężczyzn z mutacjami w linii zarodkowej BRCA2 niż u mężczyzn bez tej mutacji (19,4 na 1000 osobolat vs 12,0 na 1000 osobolat;  $p = 0,03$ ). Nowotwór u nosicieli mutacji BRCA2 rozpoznawano w młodszym wieku niż u pacjentów bez tej mutacji (61 lat vs 64 lata;  $p = 0,04$ ). Ponadto pacjenci z mutacjami BRCA2 byli bardziej narażeni na chorobę pośredniego lub wysokiego ryzyka (77% vs 40%;  $p = 0,01$ ). Statystyki zgłoszone przez brytyjską Narodową Służbę Zdrowia (NHS) sugerują również, że u 20-25% mężczyzn z mutacją BRCA2 w którymś momencie życia występuje rak gruczołu krokowego. [Page 2019, de Bono 2019]

Olaparyb aktualnie jest już refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”. W przypadku leczenia olaparybem pacjentów z opornym na kastrację RGK wnioskowane jest objęcie tej terapii refundacją w ramach programu lekowego.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2018 roku w Polsce odnotowano 16 414 nowych zachorowań na RGK oraz 5 574 zgonów spowodowanych przez RGK. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego występuje po 60. roku życia (87%). Podczas szacowania populacji docelowej bazowano na danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) o liczbie dorosłych pacjentów objętych programem lekowym leczenia RGK. Mając na uwadze niewystarczające opublikowane informacje na temat stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w ramach niniejszej analizy uwzględniono liczebność docelowej populacji pacjentów (tj. wartość poszczególnych parametrów służących do kalkulacji tej liczebności) ustaloną w ramach konsultacji z ekspertami klinicznymi z Polski. Założenia konsultowano

Wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia olaparybem oszacowano na

Obecnie dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w Polsce leczeni są w ramach programu lekowego B.56, pt. „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Rak oporny na kastrację jest definiowany jako choroba postępująca pomimo kontynuacji terapii antyandrogenowej, przy zachowaniu kastracyjnego poziomu testosteronu, przy czym progresja może objawiać się biochemicznie jako ciągły wzrost poziomu PSA w surowicy lub radiologicznie jako progresja istniejącej choroby i/lub pojawienie się nowych przerzutów. W ramach tego programu stosowane są octan abirateronu, enzalutamid i dichlorek radu Ra-223.

Populacja wnioskowana obejmuje wyselekcjonowaną molekularnie grupę pacjentów z obecnymi mutacjami w genach BRCA1/2, którzy przyjęli już kilka linii leczenia (ang. *heavily pretreated patients*) – wszyscy doświadczyli progresji podczas leczenia NHA. Rozpatrując możliwe terapie alternatywne dla tak zdefiniowanej grupy docelowej należy mieć na uwadze inny przebieg choroby niż u chorych bez mutacji BRCA1/2 - np. bardziej agresywny przebieg, rozpoznanie choroby we wcześniejszym wieku czy większe narażenie na wystąpienie choroby pośredniego lub wysokiego ryzyka.

Według danych pacjentów leczonych w programie lekowym nr B.56 octanem abirateronu lub enzalutamidem otrzymywało wcześniej chemioterapię (docetaksel). Stan zdrowia takich pacjentów, którzy doświadczyli progresji po uprzednim leczeniu octanem abirateronu lub enzalutamidem prawdopodobnie nie będzie pozwalał na włączenie chemioterapii docetakselem, który pojawia się w wytycznych jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów w dobrym stanie zdrowia (w wytycznych NICE zaznaczono, że powinien być stosowany gdy wskaźnik Karnofskiego, określający stan sprawności, wynosi 60% lub więcej). Ponadto, wytyczne NICE nie zalecają ponownej terapii docetakselem, z kolei według wytycznych NCCN ponowne leczenie docetakselem jest zalecane tylko w szczególnych okolicznościach u pacjentów, którzy wcześniej podczas takiego leczenia na etapie gdy choroba była w stadium wrażliwym na kastrację, nie wykazywali ewidentnych dowodów na progresję.

Należy także podkreślić, że nie są dostępne żadne dowody na skuteczność chemioterapii taksanami u chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami w genach

BRCA1/2. Wyniki obserwacyjnego prospektywnego badania PROREPAIR-B wskazują, że chorzy z germinalnymi mutacjami BRCA2 odnoszą gorsze efekty kliniczne, jeżeli najpierw są leczeni taksanami, a następnie otrzymują terapię NHA (np. mają krótszy czas do drugiej progresji choroby - 8,6 miesiąca vs 18,9 miesięcy). Może to wskazywać, iż skuteczność taksanów w populacji z mutacjami BRCA jest mniejsza niż w populacji bez tych mutacji. [Castro 2019]

Ponadto wyniki dużego amerykańskiego badania RWE [Swami 2020], będącego analizą danych z bazy Flatiron pacjentów leczonych w latach 2013-2019 (chorzy niezależnie od występowania mutacji BRCA z przerzutowym rakiem prostaty, po progresji na terapii NHA) wskazują, że pacjenci z przerzutowym rakiem prostaty po niepowodzeniu terapii NHA, którzy są leczeni ponownie NHA lub docetakselem osiągają lepsze wyniki na ponownej terapii NHA niż na terapii docetakselem. Mediana OS dla terapii sekwencyjnej: abirateron a następnie enzalutamid wyniosła 15,7 miesiąca vs 9,4 miesiąca dla docetakselu, a mediana OS dla terapii sekwencyjnej: enzalutamid a następnie abirateron wyniosła 13,3 miesiąca vs 9,7 miesiąca.

Wytyczne towarzystw EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG, NCCN jak i ESMO w postępowaniu terapeutycznym wyróżniają chorych z mutacjami w genach naprawy rekombinacji homologicznej i zalecają terapię olaparybem w leczeniu pacjentów po wcześniejszej terapii NHA, przy czym wytyczne ESMO wskazują konkretnie na mutacje BRCA1/2.

Na podstawie danych z Uchwały w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za 2017-2020 ustalono, że dichlorek radu Ra-223 stosowany jest obecnie u bardzo nielicznej grupy pacjentów w ramach programu lekowego B.56 – w 2020 roku stosowało go jedynie ok. 6% pacjentów. Dichlorek radu stosowany jest u pacjentów, u których występują wyłącznie przerzuty do kości przy braku przerzutów do narządów trzewnych. Ponadto, lek ten ma inną drogę podania – jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych, co dodatkowo sugeruje, że zmiana tej terapii na olaparyb nie będzie częsta. Biorąc pod uwagę bardzo mały udział w rynku oraz konieczność porównań pośrednich o niskiej wiarygodności, dichlorek radu Ra-223 został wykluczony jako komparator dla wnioskowanego leku.

Analiza danych NFZ z 2020 roku, dotyczących liczby pacjentów objętych programem lekowym B.56 wskazuje, że enzalutamid i octan abirateronu są stosowane równorzędnie w obecnej praktyce klinicznej. Niemniej zapisy programu lekowego B.56 jasno określają, że kryterium uniemożliwiającym włączenie do programu jest wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu. Oznacza to, że pacjent tylko raz w życiu może otrzymać refundowaną terapię octanem abirateronu lub enzalutamidem, ponieważ w przypadku progresji na NHA nie jest możliwe ponowne leczenie NHA.

Tym samym, postępowanie medyczne wśród pacjentów, u których doszło do progresji po leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji pozostaje znaczącą niezaspokojoną potrzebą. Ze względu na brak systemowej refundacji kabazytakselu, brak możliwości ponownego stosowania NHA po wcześniejszej terapii NHA, fakt, że duża część pacjentów stosuje chemioterapię jeszcze przed leczeniem NHA oraz fakt, że nie ma dowodów na skuteczność chemioterapii docetakselem u chorych z mutacjami BRCA w analizie jako właściwy komparator przyjęto najlepsze leczenie objawowe (BSC, ang. *Best supportive care*). Biorąc pod uwagę ścieżkę leczenia pacjenta z rakiem prostaty od momentu jego zdiagnozowania należy mieć na uwadze, że pacjent z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego otrzymał w poprzednich etapach leczenia często wiele różnych terapii (ang. *heavily-pretreated patient*) i z dużym prawdopodobieństwem taki pacjent nie jest już w stanie tolerować kolejnej cytotoksycznej terapii. Nie są dostępne także żadne dowody na skuteczność chemioterapii taksanami u chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami w genach BRCA1/2.

W badaniu rejestracyjnym dla olaparybu (badanie ProFound) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u chorych z mutacjami w genach naprawy rekombinacji homologicznej grupę kontrolną dla olaparybu stanowiła ponowna terapia NHA. Postępowanie takie było zalecane w wytycznych obowiązujących w momencie rozpoczęcia rekrutacji do badania ProFound (np. NCCN z 2016 r.) i jest nadal zalecane w niektórych wytycznych (np. NCCN z 2021 r.). Ponieważ ponowna terapia NHA po uprzedniej terapii NHA nie jest w Polsce refundowana przyjęto, że skuteczność ponownej terapii NHA nie przekracza skuteczności najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Jest to podejście zasadne, biorąc pod uwagę, że:



- niektóre wytyczne kliniczne (np. NCCN 2021) zalecają w przypadku progresji na terapii NHA jej powtórzenie (które nie jest w Polsce refundowane);
- odsetek obiektywnych odpowiedzi w badaniu rejestracyjnym dla olaparybu w przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami w genach BRCA1/2 (ProFound) wyniósł w grupie kontrolnej, która otrzymywała leczenie NHA po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia NHA 0%, co z dużym prawdopodobieństwem odpowiada sytuacji, kiedy pacjent nie otrzymuje celowanego leczenia przeciwnowotworowego, a jedynie najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

W związku z tym w celu porównania olaparybu z BSC za zasadne uznano wykorzystanie w raporcie HTA danych dotyczących porównania olaparybu z NHA (octanem abirateronu oraz enzalutamidem) z badania PROfound. Należy podkreślić, iż jest to założenie konserwatywne.

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią chorzy na rozlanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi terapia olaparybem;
- (C) komparator, który stanowi BSC. W związku ze skutecznością BSC, nieprzekraczającą skuteczności ponownej terapii NHA, w raporcie wykorzystano dane dotyczące porównania z abirateronem oraz enzalutamidem (traktowanymi łącznie, zgodnie z badaniem klinicznym);
- (O) efekty zdrowotne, które obejmują:
  - z zakresu skuteczności: przeżycie wolne od progresji, odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite, czas do wystąpienia progresji bólu,
  - z zakresu bezpieczeństwa: zdarzenie niepożądane, ciężkie (ang. *serious*) zdarzenie niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego;
- (S) typ badań, tj.
  - w zakresie analizy skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
  - w zakresie analizy skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,
  - w zakresie analizy bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych olaparybu (Lynparza®) w leczeniu pacjentów z rozszianym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA 1 oraz BRCA 2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji (ang. *new hormonal agents*, NHA).

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego zastosowania olaparybu w docelowej populacji chorych według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) uwzględniającego:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S) [AOTMiT 2016].

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak gruczołu krokowego (RGK; ICD-10: C61) jest nowotworem złośliwym rozwijającym się w gruczole krokowym (inaczej w sterczu lub prostaty). Najczęstszym nowotworem złośliwym stercza jest rak gruczołowy (ponad 95% przypadków), zwykle wywodzący się z nabłonka obwodowej części gruczołu i najczęściej wieloogniskowy. Inne, rzadsze nowotwory stercza to rak z nabłonka przejściowego, guzy neuroendokrynne (z komórek wydzielających hormony i neuroprzekazniki) oraz mięsaki i chłoniaki [KRN GK, PTOK 2013].

### 2.2 Etiologia i patogeneza

Do najważniejszych czynników ryzyka należy wiek oraz uwarunkowania genetyczne. RGK bardzo rzadko ujawnia się przed 50. rokiem życia, a ponad połowa chorych w momencie rozpoznania ma co najmniej 70 lat. Jednocześnie w bardzo wielu przypadkach badania sekcyjne osób zmarłych z innych powodów pozwalają na ujawnienie bezobjawowych ognisk raka w gruczole krokowym. Szacuje się, że pomiędzy 60. a 70. rokiem życia dotyczy to około połowy mężczyzn. Kilkukrotnie większe ryzyko zachorowania dotyczy mężczyzn, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na RGK oraz w rodzinach, w których występuje mutacja genu BRCA (związana z większym ryzykiem zachorowania przez kobiety na raka piersi i raka jajnika, a u mężczyzn na raka stercza). Dodatkowo mutacje BRCA 2 przyczyniają się do wcześniejszego zachorowania na RGK. W badaniu IMPACT średnia wieku pacjentów w momencie diagnozy wynosiła 61 lat w przypadku obecności mutacji BRCA2 i 64 lata przy braku tej mutacji. Dziedziczny RGK 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 [KRN GK, Wysocki, PTOK 2013, Stone 2019].

Inne czynniki związane z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka stercza to [KRN GK]:

- rasa czarna,
- otyłość i dieta wysokotłuszczowa,
- narażenie na androgeny (męskie hormony płciowe).
- mutacje genów BRCA1 i BRCA2 (zwiększenie ryzyka zachorowania o 20-25%)

### 2.3 Klasyfikacja

Zaawansowanie kliniczne RGK, podobnie jak w przypadku większości nowotworów litych, określa się według klasyfikacji TNM (por. Tab. 1), gdzie poszczególne oznaczenia określają zaawansowanie guza pierwotnego (T), obecność i rozległość przerzutów węzłowych (N) oraz obecność przerzutów odległych (M) [KRN GK, PTOK 2013].

Tab. 1. Klasyfikacja TNM raka gruczołu krokowego [Jastrzębski].

T – guz pierwotny nowotworu	
Tx	nie można ocenić guza pierwotnego

T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	guz klinicznie niewidoczny w badaniach obrazowych, niebadalny
T1a	przypadkowo wykryty guz w wyciętej tkance < 5% objętości wyciętej tkanki
T1b	przypadkowo wykryty guz w wyciętej tkance > 5% objętości wyciętej tkanki
T1c	guz wykryty biopsją wykonaną z innych wskazań, np. podwyższony poziom PSA
T2	guz wyczuwalny lub widoczny w badaniach obrazowych, w obrębie prostaty
T2a	wielkość poniżej połowy jednego płata, guz ograniczony do jednego płata
T2b	wielkość powyżej połowy jednego płata, guz ograniczony do jednego płata
T2c	guz obejmuje oba płaty
T3	guz przekracza granice torebki gruczołu krokowego
T3a	guz nacieka poza torebkę, w tym mikroskopowe naciekanie szyi pęcherza moczowego
T3b	naciekanie pęcherzyków nasiennych
T4	guz nieruchomy lub naciekający przyległe struktury inne niż pęcherzyki nasienne, np. zwieracz zewnętrzny odbytu, pęcherz moczowy, mięsień dźwigacz odbytu, ściana miednicy
<b>N – stan regionalnych węzłów chłonnych</b>	
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
<b>M – przerzuty odległe</b>	
Mx	brak możliwości oceny przerzutów odległych
M0	nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
M1	obecne przerzuty odległe
M1a	przerzuty w jednym lub więcej pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	przerzuty do kości
M1c	Przerzuty o innym umiejscowieniu niż wcześniej wymienione

Ocena zaawansowania raka gruczołu krokowego jest oparta na badaniu lekarskim i badaniach obrazowych. U chorych po radykalnym zabiegu operacyjnym możliwe jest określenie patologicznego stopnia zaawansowania (za pomocą badania mikroskopowego) i określa się go wówczas jako pTNM [KRN GK].

Złośliwość mikroskopową raka gruczolowego określa się w skali Gleasona (GS, ang. *Gleason score*). Opiera się ona na ocenie złośliwości poszczególnych obszarów guza w skali od 1 (rak wysoko zróżnicowany) do 5 (rak niezróżnicowany). Wynik w skali Gleasona jest sumą dwóch stopni złośliwości dominujących w badanym materiale tkankowym z biopsji. Wynik  $\leq 5$  oznacza nowotwór dobrze zróżnicowany (łagodniejszy), 6-7 to nowotwór średnio zróżnicowany, a 8-10 oznacza guzy o najwyższym stopniu złośliwości. Przy określaniu wyniku w skali Gleasona istotne jest również określenie, który element jest dominujący, tj. GS „4 + 3” nie jest równoważny „3 + 4”. Rak naciekający (mogący dać przerzuty) może być poprzedzony lub współistnieć ze zmianami przedrakowymi [KRN GK, PTOK 2013].

Rak prostaty charakteryzuje się etapowym przebiegiem, z którego istotnymi elementami decyzyjnymi, jeśli chodzi o wybór terapii jest moment wystąpienia oporności na kastrację oraz moment pojawienia się przerzutów odległych (cecha M1 wg klasyfikacji TNM). W

literaturze anglojęzycznej pojawiają się następujące akronimy odnoszące się do poszczególnych etapów choroby:

- HSPC (ang. hormone-sensitive prostate cancer) - rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormony. Jest to etap choroby zlokalizowanej lub miejscowo zaawansowanej (tj. bez przerzutów odległych / bez cechy M), często tuż po diagnozie, kiedy pacjent nie otrzymał jeszcze terapii ADT albo dopiero jest w jej trakcie i jego choroba nowotworowa jest wrażliwa na leczenie lekami hormonalnymi;
- mHSPC (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer) - rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormony z przerzutami odległymi. Jest to etap choroby z rozsiewem nowotworowym do odległych węzłów chłonnych i/lub narządów (w tym kości), tuż po diagnozie, kiedy pacjent nie otrzymał jeszcze terapii ADT albo dopiero jest w jej trakcie i jego choroba nowotworowa jest wrażliwa na leczenie lekami hormonalnymi;
- CRPC (ang. castration-resistant prostate cancer) - rak gruczołu krokowego oporny na kastrację. Jest to etap choroby, jeszcze bez rozsiewu do odległych węzłów chłonnych i/lub narządów (w tym kości), kiedy choroba jest już oporna na kastrację - to znaczy, że dochodzi do progresji pomimo kontynuacji terapii ADT, przy czym progresja może objawiać się biochemicznie jako ciągły wzrost poziomu PSA w surowicy lub radiologicznie jako progresja istniejącej choroby i/lub pojawienie się nowych przerzutów;
- mCRPC (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) - rak gruczołu krokowego oporny na kastrację z przerzutami odległymi. Jest to etap choroby z rozsiewem do odległych węzłów chłonnych i/lub narządów (w tym kości), kiedy choroba jest już oporna na kastrację.

## 2.4 Rozpoznanie

Rak gruczołu krokowego we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie wywołuje objawów klinicznych. U niektórych chorych występują dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, będące raczej następstwem współistnienia łagodnego rozrostu stercza. Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne wywołane przez przerzuty. W większości przypadków nowotwór ten nigdy nie ujawnia się jako postać dająca objawy [PTOK 2013, KRN GK].

U części chorych RGK można wykryć na podstawie badania palcem przez odbytnicę (DRE, ang. *digital rectal examination*). Wartość diagnostyczna badania jest ograniczona i zależy w dużym stopniu od doświadczenia badającego. Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*) pozwala zobrazować wewnętrzną budowę gruczołu i uwidocznić ewentualne guzy w poszczególnych częściach gruczołu (rak typowo umiejscowiony jest w tzw. strefie obwodowej gruczołu). Nieprawidłowy wynik TRUS stwierdza się u około 20% chorych na raka stercza. Zasadnicze znaczenie dla rozpoznania RGK ma określenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, ang. *prostate-specific antigen*) w surowicy, aczkolwiek marker ten nie jest swoisty dla RGK (jego stężenie wzrasta także w następstwie rozrostu łagodnego oraz zapalenia stercza) i biopsja gruczołu (pobranie igłą wycinka) [PTOK 2013, KRN GK, Wysocki].

Rozpoznanie RGK określa się na podstawie badania histologicznego materiału uzyskanego podczas biopsji przezodbytnicznej stercza wykonanej pod kontrolą TRUS. Wskazania do biopsji obejmują [PTOK 2013]:

- podwyższenie stężenia PSA w surowicy;
- podejrzenie RGK powięte na podstawie DRE i/lub TRUS.

Ocena histologiczna rdzeni tkankowych pochodzących z biopsji określa czynniki rokownicze [PTOK 2013]:

- liczba rdzeni, w których wykryto raka, w stosunku do liczby rdzeni bez raka;
- powierzchnia z utkaniem raka w stosunku do powierzchni bez raka we wszystkich rdzeniach;
- Indeks Gleasona (GS, ang. *Gleason Score*).

Ujemny wynik biopsji stercza nie wyklucza obecności raka. Wskazania do powtórzenia biopsji dotyczą mężczyzn, u których po biopsji ujemnej utrzymują się przesłanki sugerujące RGK [PTOK 2013]:

- narastanie lub utrzymywanie się pierwotnie podwyższonego stężenia PSA;
- nieprawidłowy wynik DRE (zwłaszcza jeżeli wynik pierwszej biopsji stanowił o obecności nietypowej proliferacji drobnogruczotowej (ASAP, ang. *atypical small acinar proliferation*)).

Poza tzw. oceną miejscową (czyli oceną samego narządu, w którym rozwija się rak) należy przeprowadzić ocenę zaawansowania regionalnego i systemowego (tj. ustalić, czy doszło do powstania przerzutów w węzłach chłonnych lub innych narządach). Najczęściej wykorzystuje się w tym celu tomografię komputerową miednicy i jamy brzusznej (rzadziej obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego) – za pomocą tego badania można precyzyjnie ocenić odpowiednie grupy węzłów chłonnych, a także narządy jamy brzusznej i kości miednicy oraz część kręgosłupa. Najlepszą metodą oceny układu kostnego pod kątem występowania przerzutów jest scyntygrafia, ale stosuje się ją tylko wówczas, gdy występują objawy wskazujące na przerzuty (np. dolegliwości bólowe kości czy zwiększone stężenie enzymu charakterystycznego dla zwiększonej aktywności komórek odpowiedzialnych za rozkładanie tkanki kostnej – fosfatazy zasadowej) [Wysocki 2020].

## 2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Rak gruczołu krokowego powstaje pierwotnie w obwodowej strefie gruczołu krokowego i ma najczęściej charakter wielogniskowy. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór gruczołu krokowego jest ograniczony do narządu. RGK zwykle przez długi czas rozwija się w sposób bezobjawowy albo powoduje jedynie nieznaczne objawy przypominające dolegliwości typowe dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (częstomocz, konieczność przerywania snu w celu oddania moczu, trudna do opanowania konieczność pilnego oddania moczu, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza po oddaniu moczu oraz oddawanie moczu wąskim strumieniem). 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 [Wysocki].

W inwazyjnej fazie choroby, jak każdy nowotwór złośliwy, guz nacieka na sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Może tworzyć przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych (najczęściej zajmuje charakterystyczne grupy węzłów chłonnych w miednicy) oraz do odległych narządów (cechą charakterystyczną tego nowotworu jest tworzenie przerzutów do kości; rzadziej do płuc, mózgu czy wątroby). W przypadkach zaawansowanych do najczęściej występujących objawów należą dolegliwości bólowe w okolicy kręgosłupa lędźwiowego (w dolnej części pleców – zwykle są wynikiem przerzutów w tej części kręgosłupa), objawy ucisku rdzenia kręgowego, postępująca utrata masy ciała, narastające objawy związane z oddawaniem moczu (wymienione wyżej) oraz inne dolegliwości. Oszacowano, że u około 50% mężczyzn z RGK rozwija się postać przerzutowa choroby [Wysocki].

Wystąpienie oporności na kastrację można stwierdzić, kiedy poziom testosteronu w surowicy utrzymuje się poniżej 50 ng/dl lub 1,7 nmol/l, a dodatkowo występuje progresja biochemiczna lub progresja radiologiczna.

O progresji biochemicznej mówi się, kiedy trzy kolejne wzrosty PSA, mierzone w odstępie co najmniej tygodnia, charakteryzują się dwoma 50% wzrostami ponad najniższą zmierzoną wartość (nadir), przy czym poziom PSA jest większy niż 2 ng/ml.

W przypadku progresji radiologicznej stwierdza się pojawienie się nowych zmian nowotworowych: dwie lub więcej nowych zmian kostnych wykrytych w badaniu scyntygraficznym lub zmiana tkanki miękkiej stwierdzona przy użyciu kryteriów RECIST (Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych). Sama progresja objawowa nie jest wystarczająca do zdiagnozowania oporności na kastrację i musi zostać poddana dalszym badaniom. [EAU 2017]

## 2.6 Wpływ mutacji BRCA 1 i BRCA 2 na występowanie i przebieg choroby

Analiza śródkresowa prowadzonego aktualnie badania IMPACT wykazała większą częstość występowania raka prostaty u mężczyzn z mutacjami w linii zarodkowej BRCA2 niż u mężczyzn bez tej mutacji (19,4 na 1000 osobolat vs 12,0 na 1000 osobolat;  $p = 0,03$ ). Nowotwór u nosicieli mutacji BRCA2 rozpoznawano w młodszym wieku niż u pacjentów bez tej mutacji (61 lat vs 64 lata;  $p = 0,04$ ). Ponadto pacjenci z mutacjami BRCA2 byli bardziej narażeni na chorobę pośredniego lub wysokiego ryzyka (77% vs 40%;  $p = 0,01$ ). Statystyki zgłoszone przez brytyjską Narodową Służbę Zdrowia (NHS) sugerują również, że u 20-25% mężczyzn z mutacją BRCA2 w którymś momencie życia występuje rak gruczołu krokowego.

Mutacje germinalne BRCA1 i BRCA2 wiążą się z bardziej agresywnym od standardowego przebiegiem choroby (częstszy wynik  $\geq 8$  w skali Gleasona, występowanie rozległych guzów w stadium T 3 lub 4, zajęcie węzłów chłonnych i występowanie przerzutów w momencie rozpoznania). U pacjentów z mutacjami germinalnymi BRCA2 obserwuje się również większą częstość występowania raka wewnątrzprzewodowego, co koreluje ze złym rokowaniem.

Mutacje BRCA2 są związane ze słabym przeżyciem. U pacjentów z mutacją w linii zarodkowej BRCA2 włączonych do badania PROREPAIR-B odnotowano o około 50% mniejszą medianę

przeżycia specyficznego dla przyczyny (CSS, ang. *cause-specific survival*) w porównaniu z grupą pacjentów bez tej mutacji [17,4 miesiąca vs 33,2 miesiąca; współczynnik ryzyka HR=2,10 95% przedział ufności CI=(1,07; 4,10); p = 0,027]. Mutację BRCA2 zidentyfikowano jako niezależny czynnik prognostyczny dla CSS w mCRPC [HR=2,11; 95% CI=(1,06; 4,18)].

W badaniu PROREPAIR-B u pacjentów z mutacjami HRR w linii zarodkowej (z czego 67% stanowiły mutacje BRCA2) czas od rozpoczęcia terapii ADT do wystąpienia oporności na kastrację był krótszy niż u pacjentów bez takich mutacji (11,8 miesięcy vs 19,0 miesięcy; p = 0,031). Krótszy był również czas przeżycia wolnego od progresji (3,3 miesiąca vs 6,2 miesiąca; p = 0,01).

Dodatkowo u pacjentów z mutacjami odpowiedzialnymi za zaburzenia rekombinacji homologicznej (HRR) przyjmujących leczenie pierwszego rzutu (chemioterapię docetakselem) czas przeżycia wolnego od progresji był krótszy niż u pacjentów bez tych mutacji (7,2 miesiąca vs 8,0 miesiąca; p = 0,127). Badanie sugerowało również, że CSS i PFS2 były istotnie niższe u pacjentów z mutacjami BRCA2 w linii germinalnej, którzy otrzymywali taksany jako terapię pierwszego rzutu niż u pacjentów, którzy otrzymywali abirateron lub enzalutamid (odpowiednio 17,0 miesięcy vs 24,0 miesięcy i 8,6 miesięcy vs 18,9 miesięcy), prawdopodobnie odzwierciedlając niższą skuteczność taksanów w tej populacji. [Castro 2019]

Z tego względu szczególnie istotne jest otrzymanie celowanego leczenia o skuteczności udowodnionej w grupie pacjentów po przebytej terapii NHA i z mutacjami genów BRCA 1/2.

## 2.7 Epidemiologia i obciążenie chorobą

RGK jest drugim na świecie pod względem częstości diagnozowania nowotworem występującym u mężczyzn (w 2018 roku RGK zdiagnozowano u ok. 1,3 mln osób, co stanowi 13,5% przypadków zachorowań na nowotwory wśród mężczyzn), a czwartym w przypadku wszystkich nowotworów u mężczyzn i kobiet łącznie (7,1% przypadków wszystkich zachorowań na nowotwory). W 2018 roku oszacowano liczbę zgonów w przybliżeniu na 359 tys., co uczyniło RGK piątą z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów u mężczyzn (6,7%) [WHO].

RGK występuje bardzo często, jest to drugi pod względem częstości (po raku płuc) nowotwór złośliwy rozpoznawany u mężczyzn w Polsce. Liczba nowo rozpoznanych zachorowań (zachorowalność) na ten nowotwór dynamicznie wzrasta, co roku odnotowuje się około 2-2,5% więcej nowych zachorowań niż w poprzednim, osiągając w 2018 roku ponad 16 000 przypadków (por. Tab. 2). W ciągu dwóch dekad liczba zachorowań wzrosła około 4-krotnie [KRN].

Większość zachorowań na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego przypada w siódmej i ósmej dekadzie życia (87% zachorowań występuje po 60. roku życia, ponad 50% zachorowań przypada po 70. roku życia). Ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie od szóstej dekady życia osiągając maksimum po 75 roku życia (około  $350/10^5$ ) (por. Rys. 1) [KRN, Rak prostaty].

Z danych opublikowanych w 2012 r. wynika, że wskaźnik zachorowań na RGK w Polsce utrzymuje się na poziomie nieznacznie ponad 30 zachorowań na 100 tys. mężczyzn (29,9 w roku 2008 i 32,8 w roku 2009). [Błaszczak 2012]

Dane NFZ wskazują, że w programie B.56 w 2020 roku leczonych było 3744 pacjentów z mCRPC. Biorąc pod uwagę dane GUS z 2020 roku, według których populacja mężczyzn w

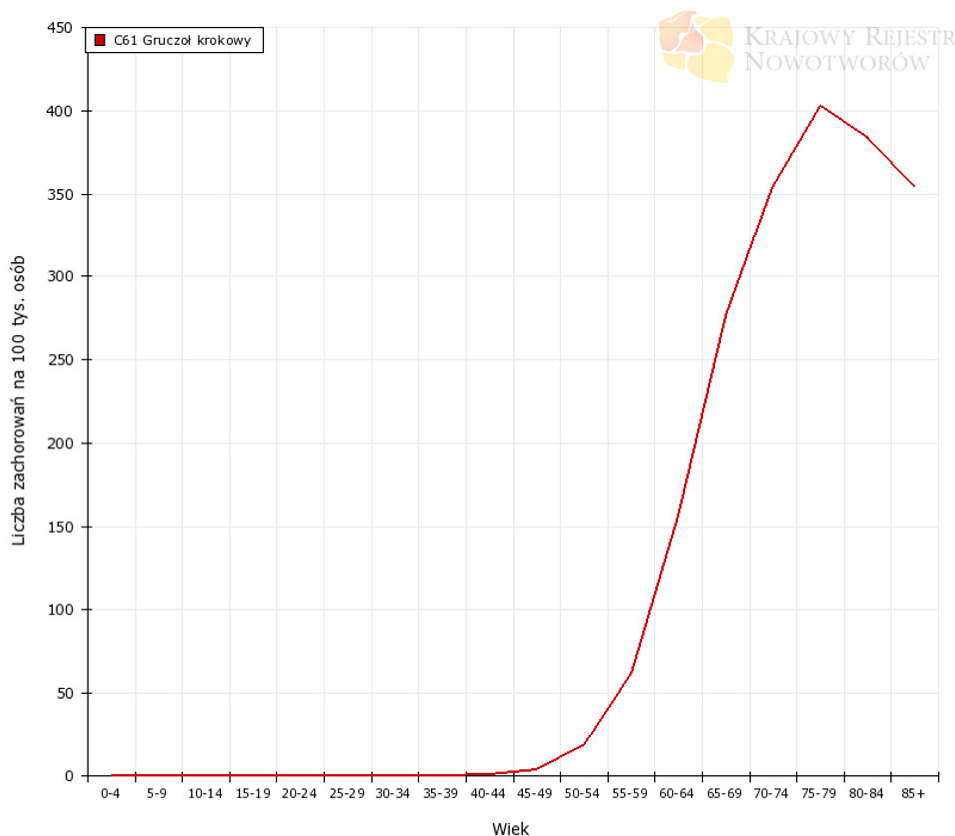


Polsce wynosiła wówczas 18 502 241, wskaźnik chorobowości dla mCRPC wynosił wtedy ok. 20,2 na 100 tys. mężczyzn.

**Tab. 2. Liczba zachorowań i zgonów na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61) w Polsce w latach 1999-2018 wg danych KRN.**

Rok	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
1999	4 414	2 911
2000	5 049	3 147
2001	5 391	3 365
2002	5 236	3 488
2003	5 832	3 390
2004	6 257	3 578
2005	7 095	3 592
2006	7 154	3 681
2007	7 638	3 932
2008	8 269	3 892
2009	9 142	4 041
2010	9 273	3 940
2011	10 318	4 085
2012	10 948	4 199
2013	12 162	4 281
2014	12 343	4 440
2015	14 211	4 876
2016	15 961	5 220
2017	16 253	5 365
2018	16 414	5 574

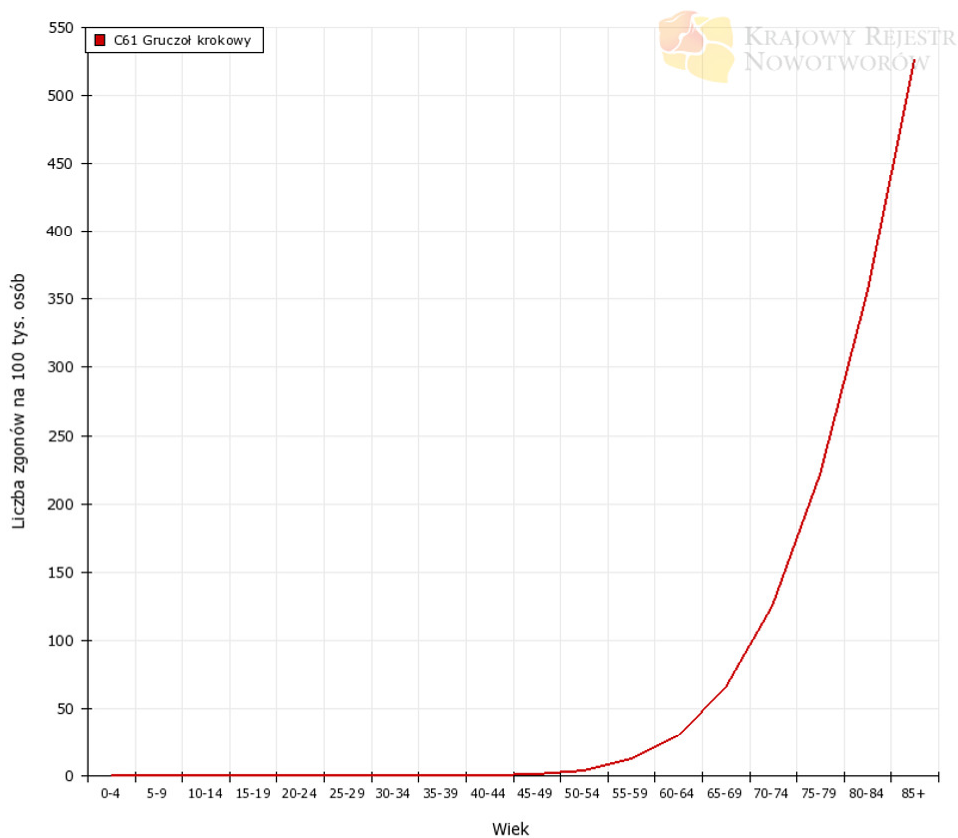
Rys. 1. Zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 2010-2018 w zależności od wieku – dane KRN.



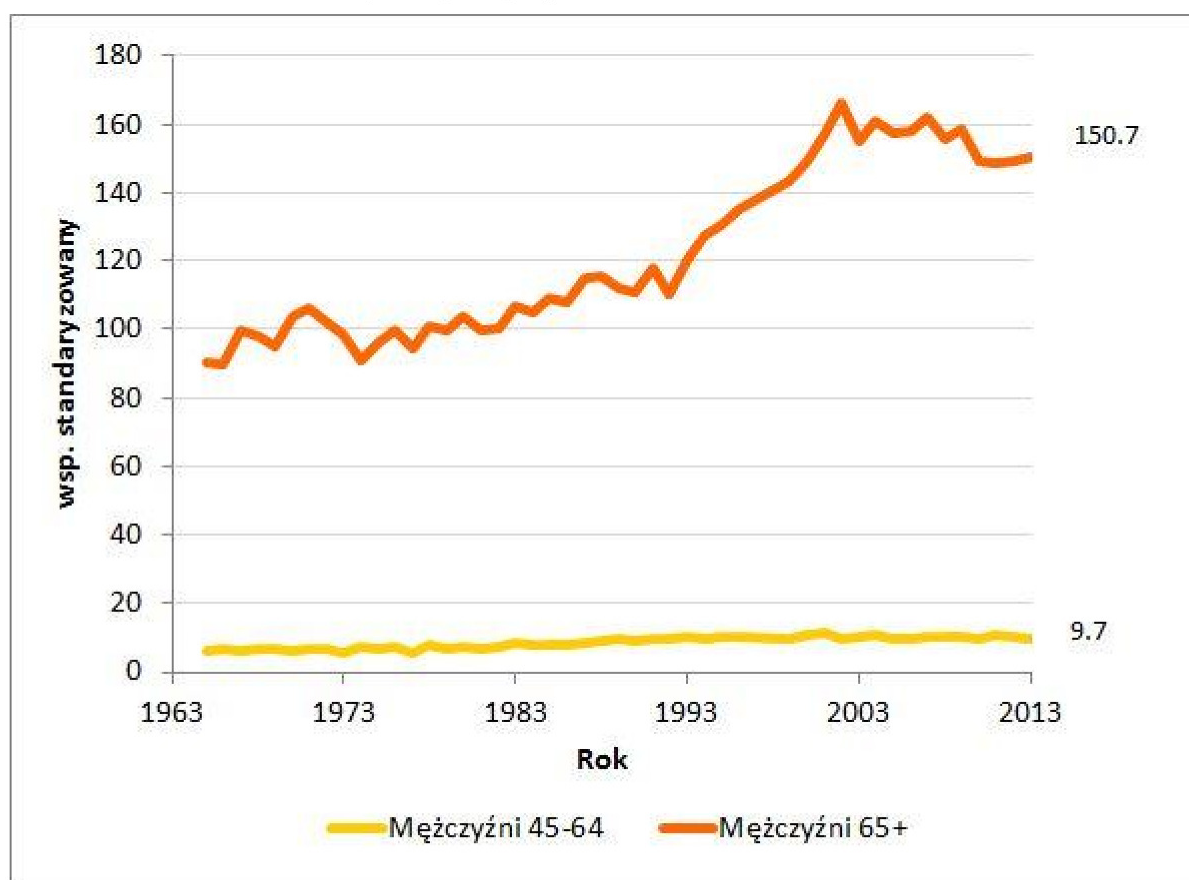
Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego wyniosła w 2018 roku ponad 5 000. Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego występuje po 75. roku życia (60%), przy czym ponad 90% zgonów odnotowano po 60. roku życia. Najwięcej zgonów u mężczyzn notuje się w na przełomie ósmej i dziewiątej dekady życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od siódmej dekady życia (por. Rys. 2) [KRN].

U mężczyzn umieralność z powodu raka gruczołu krokowego w najstarszej grupie wiekowej wzrastała od połowy lat 60. do początku lat 90. ubiegłego wieku (90 na 100 tys. osób w 1965 roku wobec 118 na 100 tys. osób w 1991 roku), przy czym nastąpiło przyspieszenie tempa wzrostu umieralności do początku XXI wieku (prawie 170/10<sup>5</sup> osób). W pierwszej dekadzie XXI wieku umieralność ustabilizowała się na stałym poziomie (około 160 na 100 tys. osób). Wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) umieralność nieznacznie wzrastała do początku XXI wieku, po czym nastąpiła stabilizacja na poziomie około 10 na 100 tys. osób (por. Rys. 3) [KRN].

Rys. 2. Umieralność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 2010-2018 w zależności od wieku – dane KRN.



Rys. 3. Trend umieralności na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 1965-2013 w wybranych grupach wieku – dane KRN.



U większości pacjentów w momencie diagnozy rak zlokalizowany jest wyłącznie w prostatie i u dużego odsetka pacjentów (ok. 75%) może być leczony z intencją radykalną za pomocą zabiegu operacyjnego lub radioterapii. Jednak około jedna czwarta pacjentów jest diagnozowana już na etapie choroby z przerzutami odległymi (wrażliwej na hormony (de novo metastatic HSPC)), a u niewielkiego odsetka pacjentów (1,4%) w momencie rozpoznania występuje przerzutowa choroba hormonowrażliwa wysokiego ryzyka.[Wade 2018]

Chociaż do 85% pacjentów z chorobą hormonowrażliwą reaguje na leczenie ADT, u 10-50% występuje progresja choroby do raka prostaty opornego na kastrację (CRPC) w ciągu 3-5 lat od rozpoznania. Wystąpienie oporności na kastrację można stwierdzić, kiedy poziom testosteronu w surowicy utrzymuje się poniżej 50 ng/dl lub 1,7 nmol/l, a dodatkowo występuje progresja biochemiczna lub progresja radiologiczna. O progresji biochemicznej mówi się, kiedy trzy kolejne wzrosty PSA, mierzone w odstępie co najmniej tygodnia, charakteryzują się dwoma 50% wzrostami ponad najniższą zmierzoną wartość (nadir), przy czym poziom PSA jest większy niż 2 ng/ml. W przypadku progresji radiologicznej stwierdza się pojawienie się nowych zmian nowotworowych: dwie lub więcej nowych zmian kostnych wykrytych w badaniu scyntygraficznym lub zmiana tkanki miękkiej stwierdzona przy użyciu kryteriów RECIST (Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych). Sama progresja objawowa nie jest wystarczająca do zdiagnozowania oporności na kastrację i musi zostać poddana dalszym badaniom. Oporność na ADT może wystąpić przed (stadium CRPC) lub po wystąpieniu przerzutów

(stadium mCRPC), chociaż w większości przypadków (około 84% przypadków) przerzuty występują już w czasie rozwijania się oporności na ADT. Rak prostaty ma dużą skłonność do tworzenia przerzutów do kości, co jest główną przyczyną śmiertelności. [EAU 2017, Nakazawa 2017, Saad 2010, Wolff 2012, Hechmati 2012, Ivanescu 2014]

Dodatkowo ok. 10% populacji jest nosicielami mutacji genów BRCA1 i BRCA2, odpowiadających za wyższe ryzyko zachorowania i bardziej agresywny od standardowego przebieg choroby. Pacjenci z mutacjami BRCA1/2 stanowią populację wnioskowaną dla olaparybu. Dokładne szacunki dotyczące liczebności tej populacji, oparte na statystykach NFZ z ostatnich lat, przedstawiono w dokumencie BIA niniejszej analizy [Lynparza BIA 2021].

Jednocześnie, nie odnaleziono współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego dotyczącego populacji docelowej specyficznej zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

## 2.8 Aktualne postępowanie medyczne

Wybór metody leczenia uzależniony jest od wielu czynników: stopnia zaawansowania choroby, oceny ryzyka (na podstawie stężenia PSA oraz wartości w skali Gleasona), wieku chorego i spodziewanego czasu przeżycia.

Można wyodrębnić trzy główne sposoby leczenia tego nowotworu: operację (wycięcie gruczołu krokowego), radioterapię oraz leczenie systemowe (terapię hormonalną, klasyczną chemioterapię lub leczenie ukierunkowane molekularnie).

U większości pacjentów w momencie diagnozy rak zlokalizowany jest wyłącznie w prostatie i u dużego odsetka pacjentów (ok. 75%) może być leczony z intencją radykalną za pomocą zabiegu operacyjnego lub radioterapii. Jednak około jedna czwarta pacjentów jest diagnozowana już na etapie choroby z przerzutami odległymi (wrażliwej na hormony (de novo metastatic HSPC)), a u niewielkiego odsetka pacjentów w momencie rozpoznania występuje przerzutowa choroba hormonowrażliwa wysokiego ryzyka. Ze względu na rolę androgenów (testosteronu i dihydrotestosteronu) w progresji nowotworu, leczeniem z wyboru jest terapia antyandrogenowa (ADT). [Stephenson 2007, Wade 2018]

Do niedawna leczenie przerzutowego raka gruczołu krokowego pozostawało względnie niezmienione od czasu pierwszego doniesienia o skuteczności ADT w latach 40. Chociaż większość pacjentów wykazuje początkową odpowiedź na ADT, tylko 5-10% przeżywa ponad 10 lat od rozpoczęcia leczenia, przy czym mediana progresji do choroby odpornej na kastrację wynosi 2-3 lata. Przed 2004 r. pacjenci byli leczeni poprzez wtórną manipulację hormonalną (np. bikalutamid i nilutamid, ketokonazol lub kortykosteroidy) w przypadku progresji choroby u pacjentów leczonych za pomocą ADT, jednak abirateron i enzalutamid, wprowadzone odpowiednio w latach 2011 i 2012, znacznie zmieniły schemat leczenia i wydłużyły przeżycie u mężczyzn z mCRPC. [Beer 2017]

W Polsce refundowane są oba wymienione wyżej NHA: abirateron, będący inhibitorem CYP17 (enzym biorący udział w syntezie androgenów), i enzalutamid (antyandrogen nowej generacji, który poza blokowaniem samego receptora androgenowego hamuje także jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA). W leczeniu raka gruczołu

krokowego zatwierdzone są również inne, nierefundowane w Polsce NHA. Biorąc pod uwagę mechanizm działania NHA, które albo blokują biosyntezę androgenów (tj. abirateron) albo blokują receptory androgenowe na komórkach raka prostaty (np. enzalutamid), można założyć, że leki z tej samej klasy, podobne pod względem mechanicznym i terapeutycznym wykazują zbliżoną skuteczność. Co za tym idzie, wyniki dotyczące skuteczności enzalutamidu i abirateronu mogą być ekstrapolowane na pozostałe leki z klasy NHA. [PTOK 2013], [EMA 2020].

Wytyczne kliniczne i decydenci w zakresie opieki zdrowotnej zalecają chemioterapię przed lub po progresji choroby u pacjentów leczonych NHA. Docetaksel, lek przeciwnowotworowy z grupy taksanów, wprowadzony w 2004 r., szybko zastąpił mitoksantron (stosowany w opiece paliatywnej) jako standard leczenia mCRPC w oparciu o zwiększoną korzyść w zakresie przeżycia w porównaniu z mitoksantronem, z medianą wzrostu OS o 1,9-2,4 miesiąca. Następnie w 2011 r. kabazytaksel został zatwierdzony jako terapia po progresji choroby u pacjentów leczonych docetakselem. Pomimo coraz większej ilości dostępnych informacji istnieją ograniczone wytyczne dotyczące optymalnej kolejności stosowania taksanów i NHA. Obecnie pacjenci otrzymują te leki w dowolnej kolejności w przypadku progresji do choroby odpornej na kastrację. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN zalecenia dotyczące leczenia pochodzące z wytycznych różnych towarzystw nie są klasyfikowane jako konkretne linie leczenia, ale są podzielone na terapie, które powinno się stosować przed lub po docetakselu bądź przed lub po zastosowaniu NHA. [Teo 2019, Petrylak 2004, Tannock 2004, EMA 2010, FDA 2010]

Należy także podkreślić, że nie są dostępne żadne dowody na skuteczność chemioterapii taksanami u chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami w genach BRCA1/2. Co więcej - wyniki obserwacyjnego prospektywnego badania PROREPAIR-B wskazują, że chorzy z germinalnymi mutacjami BRCA2 odnoszą gorsze efekty kliniczne, jeżeli najpierw są leczeni taksanami, a następnie otrzymują terapię NHA (np. mają krótszy czas do drugiej progresji choroby - 8,6 miesiąca vs 18,9 miesięcy). Może to wskazywać, iż skuteczność taksanów w populacji z mutacjami BRCA jest mniejsza niż w populacji bez tych mutacji. [Castro 2019]

Obecnie w Polsce, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego leczeni są w ramach programu lekowego B.56, pt. „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. W ramach niniejszego programu stosowane są octan abirateronu, enzalutamid i dichlorek radu Ra-223. Zapisy programu pozwalają na stosowanie terapii NHA przed bądź po chemioterapii docetakselem. Z kolei w Unii Europejskiej NHA stosowane są na wcześniejszych etapach choroby, kiedy u pacjentów nie występują jeszcze przerzuty odległe (cecha M0 wg klasyfikacji TNM). W Polsce refundowana jest również terapia docetakselem i dopuszczalne jest równoczesne stosowanie docetakselu i ADT w sytuacji, gdy u nowo diagnozowanego pacjenta występują już przerzuty (faza de novo mHSPC). Z kolei kabazytaksel nie jest systemowo dostępny jako lek refundowany.

Żadna z istniejących terapii, stosowanych w mCRPC nie prowadzi do wyleczenia; terapie służą natomiast przedłużaniu przeżycia lub pozwalają na złagodzenie objawów choroby. Abirateron jest inhibitorem enzymu CYP17, biorącego udział w syntezie androgenów,

natomiast enzalutamid blokuje receptor androgenowy i hamuje jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA. Ze względu na ich mechanizm działania, NHA początkowo powstrzymują one postęp choroby niezależnie od oporności na ADT. Jednak z czasem komórki nowotworowe przystosowują się i rozwijają również oporność na leczenie ukierunkowane na oś androgenów, takie jak NHA i konieczna jest dalsza terapia. W konsekwencji oporność na leczenie jest problemem dotyczącym zarówno terapii NHA jak i taksanami, co oznacza, że wysoki odsetek pacjentów ostatecznie doświadcza progresji choroby i wymaga dalszego leczenia. Identyfikacja nieprawidłowości w genach zaangażowanych w szlak HRR, w tym BRCA1, BRCA2 i ATM, sugeruje, że pacjenci z tymi mutacjami mają zwiększoną wrażliwość na inhibitory PARP. Niedawne pojawienie się terapii celowanych, takich jak olaparyb, poszerza możliwości leczenia w populacji, w której wcześniej nie istniały żadne zatwierdzone terapie celowane.

Skuteczność inhibitorów PARP u pacjentów z mCRPC po raz pierwszy wykazano w jednoramiennych badaniach fazy II: TOPARP-A i TOPARP-B. Wyniki tych badań wykorzystano w celu zaprojektowania badania III fazy PROfound, które było podstawą dowodową zatwierdzenia olaparybu przez FDA w maju 2020 r. do leczenia dorosłych pacjentów z mutacjami genów naprawy rekombinacji homologicznej, u których to pacjentów doszło do progresji po leczeniu enzalutamidem lub abirateronem. Jest to wąska populacja pacjentów szczególnie potrzebujących terapii celowanej – tacy pacjenci otrzymali już wcześniej kilka linii leczenia, a dodatkowo mutacje genów BRCA1/2 wiążą się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i mniejszymi szansami na przeżycie.

Inhibitor PARP rucaparib został również zatwierdzony przez FDA w maju 2020 r. u pacjentów z patogenną mutacją BRCA (zarodkową i/lub somatyczną) z mCRPC, którzy byli leczeni terapią skierowaną na AR i chemioterapią opartą na taksanach, a zatem obejmuje węższą populację niż olaparyb.

## 2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 08.07.2021 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione polskie i europejskie lub ogólnoswiatowe wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej, nie starsze niż 5 lat, dotyczące leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego:

- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) [ASCO 2019]*
- *European Association of Urology, European Association of Nuclear Medicine, European Society for Radiotherapy and Oncology, European Society of Urogenital Radiology, International Society of Geriatric Oncology (EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG) [EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 2020];*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO) [ESMO 2020];*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [NCCN 2021];*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [NICE 2020].*

W Tab. 3 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

**Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.**

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu mCRPC
ASCO 2019	<p>W leczeniu przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego zaleca się nieprzerwaną terapię ADT (chirurgiczną bądź farmakologiczną) trwającą dożywotnio. (umiarkowanie silne zalecenie)</p> <p>Pacjentom z mCRPC należy również zalecić octan abirateronu/prednizon, enzalutamid lub rad-223 (silne zalecenie), a dodatkowo docetaksel/prednizon po dokonaniu oceny ryzyka toksyczności. (umiarkowanie silne zalecenie)</p> <p>Sipuleucel-T można zalecić pacjentom bez objawów lub z minimalnymi objawami. (słabe zalecenie)</p> <p>Mężczyznom, u których doszło do progresji podczas chemioterapii docetaksem, można zalecić kabazytaksel po dokonaniu oceny ryzyka toksyczności. (umiarkowanie silne zalecenie)</p> <p>Można zaproponować mitoksantron po dokonaniu oceny (najprawdopodobniej ograniczonych) korzyści klinicznych i ryzyka toksyczności. (słabe zalecenie)</p> <p>Można podać ketokonazol lub antyandrogeny (bikalutamid, flutamid, nilutamid) z uwzględnieniem ograniczonych znanych korzyści klinicznych. (słabe zalecenie)</p> <p>Nie należy podawać bewacyzumabu, estramustyny ani sunitynibu. (słabe zalecenie)</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów oceniających optymalne sekwencje lub kombinacje terapii. Wszyscy pacjenci powinni być objęci opieką paliatywną.</p>
EAU-EANM-ES-TRO-ESUR-SIOG, 2020	<p>W rozpoznaniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego zaleca się zbadanie poziomu testosteronu i potwierdzenie, że utrzymuje się on poniżej 50 ng/dl. Leczenie oraz doradztwo powinno być prowadzone przez zespół multidyscyplinarny i opierać się na czynnikach wydłużających życie pacjenta. (silne zalecenie)</p> <p>Dobór leczenia pierwszego rzutu powinien być oparty o stan sprawności, objawy, obecność chorób współistniejących, umiejscowienie i rozległość nowotworu oraz prowadzoną wcześniej terapię hormonalną. Do zalecanych leków należą: abirateron, kabazytaksel, docetaksel, enzalutamid, olaparyb, rad-223 oraz sipuleucel-T. (silne zalecenie)</p> <p>Opieka wspomagająca w CRPC obejmuje środki chroniące kości i zapobiegające powstawaniu przerzutów do szkieletu. Zaleca się monitorowanie poziomu wapnia w surowicy, suplementację wapnia i witaminy D przy leczeniu denosumabem lub bisfosfonianami. U pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego zalecane są wysokie dawki kortykosteroidów, radioterapia oraz, w miarę możliwości, zabieg chirurgiczny w obrębie kręgosłupa. (silne zalecenie)</p> <p>Pacjentom z CRPC i wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów należy zalecić apalutamid, darolutamid lub enzalutamid, aby opóźnić wystąpienie przerzutów. (silne zalecenie)</p>



Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu mCRPC
	<p>Pacjentom z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem należy zalecić dalsze przedłużające życie opcje leczenia, które obejmują abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, rad-223 i olaparyb w przypadku mutacji genów naprawy rekombinacji homologicznej DNA (HRR). (silne zalecenie)</p> <p>W przypadku wystąpienia przerzutów zaleca się leczenie docetakselem 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie u pacjentów bez przeciwwskazań do leczenia cytotoksycznego. U pacjentów z progresją po chemioterapii docetakselem należy zastosować dalsze przedłużające życie opcje leczenia, które obejmują abirateron, kabazytaksel, enzalutamid i rad-223. W przypadku pacjentów wcześniej leczonych docetakselem i progresją w ciągu 12 miesięcy leczenia abirateronem lub enzalutamidem zaleca się zastosowanie kabazytakselu. (silne zalecenie)</p> <p>W przypadku, gdy pacjent nie może przyjmować terapii docetakselem ani olaparybem i można oczekiwać, że efekty uboczne nie przewyższą korzyści z leczenia dopuszczalne jest zastosowanie sekwencji NHA po NHA.</p>
ESMO, 2020	<p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego zaleca się terapie: ADT + apalutamid, ADT + darolutamid oraz ADT + enzalutamid.</p> <p>Jako leki pierwszego rzutu w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami zalecane są: abirateron, docetaksel, enzalutamid oraz <sup>223</sup>Ra dla pacjentów, u których nie można zastosować wcześniej wymienionych leków (i u których występują przerzuty tylko do kości).</p> <p>Te same leki stosowane mogą być w drugim rzucie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron lub enzalutamid są zalecane u bezobjawowych/łagodnie objawowych mężczyzn z przerzutowym CRPC [I, A].</li> <li>• Docetaksel jest zalecany dla mężczyzn z przerzutowym CRPC [I, A].</li> <li>• U pacjentów z przerzutowym CRPC po podaniu docetakselu, zalecanymi opcjami są abirateron, enzalutamid i kabazytaksel [I, A].</li> <li>• U chorych z przerzutami do kości z powodu CRPC, zagrożonych klinicznie istotnymi zdarzeniami kostnymi zaleca się stosowanie bisfosfoniaków lub denosumabu [I, B].</li> <li>• <sup>223</sup>Ra jest zalecany u mężczyzn z objawowym CRPC z przewagą przerzutów do kości i bez przerzutów do trzewi [I, B].</li> <li>• Olaparyb można rozważyć po zastosowaniu leków hormonalnych nowej generacji u pacjentów z mCRPC z mutacjami w genach BRCA1 lub BRCA2 [I, B].</li> <li>• <sup>223</sup>Ra nie jest zalecany w połączeniu z abirateronem i prednizolonem [I, E].</li> <li>• Nie zaleca się ponownego stosowania NHA (abirateronu po enzalutamidzie lub odwrotnie) [II, D].</li> <li>• Testowanie pod kątem obecności mutacji w genach BRCA2 i innych genach DDR związanych z zespołami predyspozycji do nowotworu jest zalecane u pacjentów z wywiadem rodzinnym w kierunku raka i powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego [III, B].</li> </ul>
NCCN, 2021	<p><b>Po wcześniejszej terapii NHA, bez wcześniejszej terapii docetakselem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowana terapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- docetaksel (zalecenie I kategorii)</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu mCRPC
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sipuleucel-T</li> <li>• Terapia użyteczna w niektórych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>- olaparyb u pacjentów z mutacjami HRR (zalecenie I kategorii)</li> <li>- kabazytaksel/karboplatyna</li> <li>- pembrolizumab</li> <li>-rad-223 u pacjentów z objawowymi przerzutami do kości (zalecenie I kategorii)</li> <li>-rucaparyb u pacjentów z mutacjami BRCA1/2</li> </ul> </li> <li>• Inne rekomendowane leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>-abirateron</li> <li>-abirateron + deksametazon</li> <li>-enzalutamid</li> <li>-inne leczenie hormonalne drugiej linii</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Po wcześniejszej terapii NHA i wcześniejszej terapii docetakselem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowana terapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kabazytaksel (zalecenie I kategorii)</li> <li>- ponowne leczenie docetakselem (wyłącznie u pacjentów, u których nie wystąpiła progresja przy wcześniejszej terapii docetakselem)</li> </ul> </li> <li>• Terapia użyteczna w niektórych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> <li>- olaparyb u pacjentów z mutacjami HRR (zalecenie I kategorii)</li> <li>- kabazytaksel/karboplatyna</li> <li>- pembrolizumab</li> <li>- mitoksantron w ramach opieki paliatywnej u pacjentów, którzy nie tolerują innych terapii</li> <li>-rad-223 u pacjentów z objawowymi przerzutami do kości (zalecenie I kategorii)</li> <li>-rucaparyb u pacjentów z mutacjami BRCA1/2</li> </ul> </li> <li>• Inne rekomendowane leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>-abirateron</li> <li>-enzalutamid</li> <li>-inne leczenie hormonalne drugiej linii</li> </ul> </li> </ul> <p>Wytyczne dopuszczają sekwencję leczenia NHA po NHA, nie zalecają natomiast Radu-223 z jakąkolwiek terapią systemową. Ponowne leczenie docetakselem jest zalecane tylko w szczególnych okolicznościach.</p>
NICE, 2020	<p>Przed rozpoczęciem chemioterapii w przypadku CRCP zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kortykosteroidy, np. deksametazon (0,5 mg dziennie) jako terapię hormonalną trzeciego rzutu po terapii antyandrogenowej;</li> <li>• abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany u osób, u których nie występują, bądź występują łagodne objawy po niepowodzeniu terapii antyandrogenowej;</li> <li>• enzalutamid jest zalecany u osób, u których nie występują, bądź występują łagodne objawy po niepowodzeniu terapii antyandrogenowej.</li> </ul> <p><u>Chemioterapia</u> Docetaksel jest zalecany, w ramach jego licencjonowanych wskazań, jako opcja leczenia dla osób z hormonopornym rakiem prostaty tylko wtedy, gdy wskaźnik Karnofskiego, określający stan sprawności, wynosi 60% lub więcej. Zaleca się przerwanie leczenia docetakselem:</p>

Organizacja, rok	Interwencje rekomendowane w leczeniu mCRPC
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• po zakończeniu planowanego leczenia liczącego do 10 cykli lub</li> <li>• jeśli wystąpią ciężkie zdarzenia niepożądane lub</li> <li>• w przypadku progresji choroby potwierdzonej kryteriami klinicznymi lub laboratoryjnymi, bądź poprzez badania obrazowe.</li> </ul> <p><b>W przypadku nawrotu choroby po zakończeniu planowanego przebiegu chemioterapii nie zaleca się powtarzania cykli leczenia docetakselem.</b></p> <p><u>Możliwości leczenia po chemioterapii z zastosowaniem docetakselu</u></p> <p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest zalecany jako opcja w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego u pacjentów, u których choroba postępowała w trakcie lub po chemioterapii docetakselem, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dana osoba ma stan sprawności ECOG równy 0 lub 1;</li> <li>• dana osoba przyjęła 225 mg / m<sup>2</sup> lub więcej docetakselu;</li> <li>• leczenie kabazytakselem jest przerywane, gdy choroba postępuje lub po maksymalnie 10 cyklach (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).</li> </ul> <p>Enzalutamid (w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu) jest zalecany jako opcja leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, tylko jeśli producent zapewni enzalutamid ze zniżką ustaloną w schemacie dostępu dla pacjenta. Niniejsze wytyczne nie obejmują zastosowania enzalutamidu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne z przerzutami, leczonego wcześniej abirateronem.</p> <p>Abirateron 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"> <li>• ich choroba rozwinęła się podczas lub po jednym schemacie chemioterapii zawierającym docetaksel oraz</li> <li>• producent dostarcza abirateron zgodnie z ustaleniami handlowymi dotyczącymi dostępu uzgodnionymi z NHS England.</li> </ul> <p>Osoby obecnie otrzymujące abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, u których choroba nie spełnia opisanych powyżej kryteriów, powinny móc kontynuować terapię do czasu, gdy wraz z lekarzem uznają za stosowne jej zaprzestanie.</p> <p>Do opcji terapeutycznych leczenia CRCP z przerzutami do kości należą: kwas zoledronowy, bisfosfoniany oraz dichlorek radu-223.</p> <p>Brak zaleceń dotyczących terapii olaparybem może wynikać z faktu, że wytyczne zostały opublikowane przed rejestracją olaparybu.</p>

ADT – terapia antyandrogenowa (ang. *androgen deprivation therapy*); CRPC – oporny na kastrację rak prostaty (ang. *castration resistant prostate cancer*); EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG – *European Association of Urology, European Association of Nuclear Medicine, European Society for Radiotherapy and Oncology, European Society of Urogenital Radiology, International Society of Geriatric Oncology*; ESMO – *European Society for Medical Oncology*; FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*); NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; RGK – rak gruczołu krokowego.

## Podsumowanie wytycznych

Odnaleziono 5 zestawów wytycznych nie starszych niż 5 lat wydanych przez organizacje ASCO, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG, ESMO, NCCN i NICE. Wszystkie wytyczne odnoszą się do leczenia przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie NHA w mCRPC zarówno przed jak i po chemioterapii docetakselem.

Zarówno wytyczne EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG, NCCN jak i ESMO zalecają terapię olaparybem w leczeniu pacjentów z mutacjami w genach naprawy rekombinacji homologicznej, przy czym wytyczne ESMO wskazują konkretnie na mutacje BRCA1/2. Brak takiego zalecenia w rekomendacjach NICE może wynikać z faktu, że wytyczne te zostały opublikowane przed rejestracją olaparybu we wnioskowanym wskazaniu.

Wytyczne ESMO zalecają diagnostykę pod kątem obecności mutacji w genach BRCA2 i innych genach DDR związanych z zespołami predyspozycji do nowotworu u pacjentów z wywiadem rodzinnym w kierunku raka i zaznaczają, że testowanie powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego.

Docetaksel jest w wytycznych zalecany jako leczenie pierwszego rzutu, u pacjentów w dobrym stanie zdrowia – wytyczne NICE zaznaczają, że wskaźnik Karnofskiego, określający stan sprawności, powinien wynosić 60% lub więcej. Według wytycznych NICE ponowne leczenie docetakselem u pacjentów, którzy już przeszli taką terapię, jest niewskazane. Z kolei według wytycznych NCCN ponowne leczenie docetakselem jest zalecane tylko w szczególnych okolicznościach u pacjentów, którzy wcześniej podczas takiego leczenia na etapie gdy choroba była w stadium wrażliwym na kastrację, nie wykazywali ewidentnych dowodów na progresję.

Wytyczne NCCN oraz ASCO dopuszczają sekwencję leczenia NHA po NHA, przy czym wytyczne NCCN nie zalecają terapii Radem-223 z jakąkolwiek terapią systemową.

Wytyczne zalecają również terapię kabazytakselem po niepowodzeniu terapii docetakselem, ten lek nie jest jednak refundowany w Polsce.

## 3 Schemat PICOS

### 3.1 Określenie liczebności populacji docelowej

Oszacowania dotyczące populacji zawarto w dokumencie BIA. Liczebność populacji oszacowano na 79 pacjentów w roku 2022 oraz 111 pacjentów w roku 2023.

### 3.2 Interwencja

#### 3.2.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 4 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące olaparybu.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Lynparza]. W projekcie programu lekowego schemat dawkowania leku jest zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

**Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Lynparza®, tabl. powł., 100 mg, 56 tabl., kod EAN 05000456031325 Lynparza®, tabl. powł., 150 mg, 56 tabl., kod EAN 05000456031318
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XK01.
<b>Substancja czynna</b>	olaparyb
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.
<b>Dawkowanie</b>	Leczenie produktem Lynparza powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Zalecana dawka produktu Lynparza w monoterapii lub w skojarzeniu z be-wacyzumabem wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej podczas leczenia należy kontynuować kastrację farmakologiczną analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).
<b>Droga podania</b>	doustna

<p><b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b></p>	<p>Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. <i>poly-ADP-ribose polymerase</i>, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach <i>in vitro</i> oraz wzrost guzów <i>in vivo</i>, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami.</p> <p>Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby - po modyfikacji chromatyny - polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. <i>base excision repair</i>, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widelki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair</i>, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak BRCA1 lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. <i>non-homologous end joining</i>, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji BRCA1 lub BRCA2 szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących podatność na raka jajnika i innych nowotworach złośliwych.</p> <p>W modelach <i>in vivo</i> z dysfunkcją genu BRCA1/2, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.</p>
---	---

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego.

Źródło: ChPL Lynparza

### 3.2.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 5 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<p><b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b></p>	<p>Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 19.05.2020 r. Europejska Agencja Leków: 17.09.2020 r.</p>
--	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii w: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny.</li> <li>○ leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platinowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.</li> </ul> </li> <li>• w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination deficiency</i>, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji BRCA1/2 i (lub) niestabilności genomu.</li> <li>• w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii. U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.</li> <li>• w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.</li> <li>• w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.</li> </ul>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	–

Źródło: ChPL Lynparza

Olaparyb został zarejestrowany przez FDA w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC z mutacją genów HRR, u których to pacjentów doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu enzalutamidem lub abirateronem. Rozszerzenie wskazania zostało poparte dowodami dostarczonymi przez badanie III fazy PROfound. W 2016 r. olaparyb uzyskał w FDA oznaczenie terapii przełomowej (ang. Breakthrough Therapy designation) do stosowania u pacjentów z mCRPC i mutacjami w genach BRCA1, BRCA2 lub ATM, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię opartą na taksanach i co najmniej jeden NHA (abirateron lub enzalutamid) na podstawie dowodów dostarczonych przez badanie fazy 2 TOPARP-B. [Mateo 2020]

### **3.2.1.2 Przeciwwskazania**

Poniżej zestawiono wszystkie przeciwwskazania stosowania olaparybu (na podstawie ChPL Lynparza):

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku [ChPL Lynparza].

### **3.2.1.3 Przedawkowanie**

Doświadczenie z przedawkowaniem olaparybu jest ograniczone. U niewielkiej liczby pacjentów, którzy przyjmowali dawki dobowe do 900 mg olaparybu w postaci tabletek w ciągu dwóch dni, nie zgłaszano żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych. Objawy przedawkowania nie zostały określone i nie ma żadnego swoistego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Lynparza. Przy przedawkowaniu lekarze powinni stosować działania ogólnie podtrzymujące i prowadzić objawowe leczenie pacjentów [ChPL Lynparza].

### **3.2.1.4 Monitorowanie stosowania technologii**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Lynparza].

### **3.2.1.5 Działania niepożądane**

Ze stosowaniem produktu Lynparza związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ( $\geq 10\%$ ) działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, uczucie zmęczenia, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, kaszel, duszność, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość i leukopenia [ChPL Lynparza].

Działania niepożądane stopnia  $\geq 3$ . występujące u  $>2\%$  pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (6%), leukopenię (3%), małopłytkowość (3%) i wymioty (2%) [ChPL Lynparza].

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były niedokrwistość (16,2%), wymioty (6,8%), nudności (6,2%),



neutropenia (6,2%) i uczucie zmęczenia/astenia (6,0%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), uczucie zmęczenia/astenia (0,7%), nudności (0,7%) i małopłytkowość (0,7% [ChPL Lynparza]).

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 2 351 pacjentów z guzami litymi leczonych produktem Lynparza w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce [ChPL Lynparza].

Podczas badań klinicznych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii, w których ekspozycja pacjentów na lek jest znana, stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawionych poniżej. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (SOC, ang. *System Organ Class*) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA w Tab. 6. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych) [ChPL Lynparza].

**Tab. 6. Tabełaryczny wykaz działań niepożądanych.**

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<b>Bardzo często:</b> niedokrwistość <sup>a</sup> , neutropenia <sup>a</sup> , małopłytkowość <sup>a</sup> , leukopenia <sup>a</sup> <b>Często:</b> limfopenia <sup>a</sup>	<b>Bardzo często:</b> niedokrwistość <sup>a</sup> <b>Często:</b> neutropenia <sup>a</sup> , małopłytkowość <sup>a</sup> , leukopenia <sup>a</sup> <b>Niezbyt często:</b> limfopenia <sup>a</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	<b>Często:</b> wysypka <sup>a</sup> <b>Niezbyt często:</b> nadwrażliwość <sup>a</sup> , zapalenie skóry <sup>a</sup> , obrzęk naczynioruchowy <sup>a</sup>	<b>Rzadko:</b> wysypka <sup>a</sup> , nadwrażliwość <sup>a</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<b>Bardzo często:</b> zmniejszenie łaknienia	<b>Niezbyt często:</b> zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	<b>Bardzo często:</b> zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	<b>Niezbyt często:</b> zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<b>Bardzo często:</b> kaszel <sup>a</sup> , duszność <sup>a</sup>	<b>Często:</b> duszność <sup>a</sup> <b>Niezbyt często:</b> kaszel <sup>a</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>Bardzo często:</b> wymioty, biegunka, nudności, niestrawność <b>Często:</b> zapalenie jamy ustnej <sup>a</sup> , ból w nadbrzuszu	<b>Często:</b> wymioty, biegunka, nudności, <b>Niezbyt często:</b> zapalenie jamy ustnej <sup>a</sup> , ból w nadbrzuszu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<b>Rzadko:</b> rumień guzowaty	—
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>Bardzo często:</b> uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	<b>Często:</b> uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE
Badania diagnostyczne	<b>Często:</b> zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <b>Niezbyt często:</b> zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych	<b>Niezbyt często:</b> zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

<sup>a</sup> Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, niedokrwistość makrocytarną, erytopenię, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość normobarwliwą, niedokrwistość normobarwliwą normocytową, niedokrwistość normocytową i zmniejszenie liczby czerwonych krwinek; Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające agranulocytozę, gorączkę neutropeniczną, zmniejszenie liczby granulocytów, granulocytopenię, neutropenię idiopatyczną, neutropenię, zakażenie neutropeniczne, posocznicę neutropeniczną i zmniejszenie liczby neutrofilów; Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wytwarzania płytek krwi, zmniejszenie wartości płytkokrytu i małopłytkowość; Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek; Limfopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby limfocytów B, zmniejszenie liczby limfocytów, limfopenię i zmniejszenie liczby limfocytów T; Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszaniem; Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające wysypkę złuszczącą, rumień uogólniony, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem; Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość; Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry i złuszczące zapalenie skóry. Dusznosc obejmuje preferowane terminy oznaczające duszność i duszność wysiłkową; Zapalenie jamy ustnej obejmuje preferowane terminy oznaczające aftę, owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej.

\* Jak zaobserwowano po wprowadzeniu do obrotu.

*Źródło: ChPL Lynparza*

### Toksyczność hematologiczna

Niedokrwistość oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie (stopień 1 lub 2 wg CTCAE), jednakże, zdarzały się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE. Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia  $\geq 3$  wg CTCAE w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości wyniosła około 4 tygodnie (około 7 tygodni w przypadku zdarzeń stopnia  $\geq 3$  wg CTCAE). Postępowanie z niedokrwistością polegało na przerwaniu podawania leku i zmniejszeniu dawki oraz na przetoczeniu krwi, jeśli było to właściwe. W badaniach klinicznych, w których stosowano lek w postaci tabletek częstość występowania niedokrwistości jako działania niepożądanego wyniosła 40,8% (18,1% stopnia  $\geq 3$  wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 17,7%, 12,2% i 2,5%; 22,6% pacjentów leczonych olaparybem wymagało jednej lub więcej transfuzji krwi. Wykazano istnienie zależności ekspozycji od odpowiedzi między olaparybem a zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmiany (zmniejszenia) o  $\geq 2$  stopnie wg CTCAE od wartości początkowych wyniosła 23% w przypadku hemoglobiny, 19% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów, 6% w przypadku płytek krwi, 29% w przypadku limfocytów i 20% w przypadku leukocytów (wszystkie wartości procentowe są przybliżone) [ChPL Lynparza].

Częstość występowania zwiększenia średniej objętości krwinki czerwonej od wartości niskich lub prawidłowych na początku badania do wartości przekraczających GGN wyniosła około 58%. Wydaje się, że wartości te wróciły do normy po zakończeniu leczenia i nie miały żadnych konsekwencji klinicznych [ChPL Lynparza].

Zaleca się wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania w zakresie klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia, które mogą wymagać przerwania stosowania leku lub zmniejszenia dawkowania i (lub) dalszego leczenia [ChPL Lynparza].

#### Inne wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia  $\geq 2$  wg CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 11%. Dane z kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że mediana zwiększenia tego stężenia wyniosła do 23% względem wartości początkowych i pozostawała stała w miarę upływu czasu, powracając do wartości początkowych po zakończeniu leczenia i bez widocznych następstw klinicznych. U 90% pacjentów stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania [ChPL Lynparza].

#### Toksyczny wpływ na układ pokarmowy

Nudności na ogół zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentów ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza. Wymioty zgłaszano wcześniej, a u większości pacjentów pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza. Zarówno nudności, jak i wymioty u większości pacjentów zgłaszano jako zdarzenia występujące z przerwami i reagujące na przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i (lub) zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Profilaktyka lekami przeciwwymiotnymi nie jest wymagana [ChPL Lynparza].

W leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu terapii pierwszego rzutu w raku jajnika pacjenci doświadczali nudności (77% w grupie otrzymującej olaparyb, 38% w grupie placebo), wymiotów (40% w grupie otrzymującej olaparyb, 15% w grupie placebo), biegunki (34% w grupie otrzymującej olaparyb, 25% w grupie placebo) i niestrawności (17% w grupie otrzymującej olaparyb, 12% w grupie placebo). Nudności były przyczyną przerwania leczenia u 2,3% pacjentów leczonych olaparybem (stopnia 2. wg CTCAE) i 0,8% pacjentów otrzymujących placebo (stopnia 1. wg CTCAE); odpowiednio 0,8% i 0,4% pacjentów leczonych olaparybem zakończyło leczenie z powodu wymiotów i niestrawności niskiego stopnia (stopnia 2. wg CTCAE). Żaden z pacjentów leczonych olaparybem lub otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu biegunki. Żaden z pacjentów otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu wymiotów lub niestrawności. Nudności były przyczyną przerwania podawania leku lub zmniejszenia dawki odpowiednio u 14% i 4% pacjentów leczonych olaparybem. Wymioty były przyczyną przerwania leczenia u 10% pacjentów leczonych olaparybem; u żadnego pacjenta leczonego olaparybem wymioty nie były powodem zmniejszenia dawki [ChPL Lynparza].

### 3.2.1.6 Kompetencje personelu

Olaparyb jest lekiem stosowanym doustnie, przepisywanym ściśle określonej osobie w ramach programu lekowego. Leczenie powinno rozpoczynać się jedynie pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Ponieważ wnioskowana jest refundacja leku w ramach programu lekowego, leczenie powinno być prowadzone w wybranych jednostkach specjalistycznych realizujących dany program. Brak jest innych specjalnych zaleceń dotyczących stosowania produktu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami [ChPL Lynparza].

### 3.2.2 Status refundacyjny w Polsce

Olaparyb (Lynparza®) w postaci tabletek jest refundowany w Polsce od 1 maja 2021 r. w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

#### 3.2.2.1 Warunki refundacji dla olaparybu

Niniejszy wniosek zakłada refundację terapii olaparybem w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego”.

Projekt programu przedstawiono niżej (por. Tab. 7 i Tab. 8).

Tab. 7. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Lynparza®, tabl. powł., 100 mg, 56 tabl., kod EAN 05000456031325, CZN: [REDACTED] Lynparza®, tabl. powł., 150 mg, 56 tabl., kod EAN 05000456031318, CZN: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	1149.0 Olaparyb
[REDACTED]	[REDACTED]

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; PLN – polski złoty.

Tab. 8. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie olaparybem w monoterapii pacjentów chorych na rozsiały opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2, u których to pacjentów doszło do progresji po poprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji
--	--

**Kryteria kwalifikacji do programu lekowego**

Na podstawie przygotowanego projektu programu lekowego (por. Aneks 1 Projekt programu lekowego).

### 3.2.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla olaparybu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania olaparybem ze środków publicznych w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w ramach programu lekowego. Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN. W związku z powyższym, olaparyb kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) [Ustawa refundacyjna 2011].

Olaparyb w postaci kapsułek twardych oraz w postaci tabletek powlekanych jest obecnie refundowany w grupie limitowej 1149.0, Olaparyb, w związku z czym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 Ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań dla olaparybu w ramach istniejącej grupy limitowej w katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto).

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.2.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania olaparybu (w postaci zarówno kapsułek, jak i tabletek) ze środków publicznych w Polsce, a także wcześniejsze stanowiska i rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii olaparybem przedstawiono w Tab. 11 i Tab. 12.

**Tab. 11. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące wniosków refundacyjnych dla terapii olaparybem.**

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 16/2016 z dnia 01 kwietnia 2016 r</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb), 50 mg, kapsułki twarde, 448 sztuk, kod EAN 5902135480052, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Rada uważa, że pozytywna rekomendacja o refundacji Lynparza (olaparyb) byłaby przedwczesna, z uwagi na wątpliwości dotyczące dowodów na kliniczną efektywność leku i bardzo duże prawdopodobieństwo braku efektywności kosztowej. Zdaniem Rady, należy poczekać na zakończenie obecnie trwających dwóch badań klinicznych, które mogą się przyczynić do wyjaśnienia tych niepewności.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza. Za negatywną rekomendacją Prezesa przemawiają ograniczenia wynikające z przedłożonych analiz. Analiza efektywności klinicznej została oparta o 1 randomizowane badanie, które charakteryzuje się licznymi niepewnościami i ograniczeniami (m.in. włącznie do badania populacji szerszej niż wnioskowana, przedstawienie wyników mimo nieosiągnięcia zakładanych warunków do przeprowadzenia analizy statystycznej wyników dla punktów końcowych w zakresie przeżycia całkowitego, wystąpienie efektu <i>cross over bias</i> dla punktu końcowego przeżycie całkowite). Pomimo wskazania danych sugerujących skuteczność olaparybu</p>

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
		we wnioskowanym wskazaniu niezbędne jest przeprowadzenie kolejnych prób klinicznych. Należy mieć na uwadze, że w zakresie analizy bezpieczeństwa nie przedstawiono danych dotyczących zgonów, co wydaje się być istotnym ograniczeniem.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2020 z dnia 13 lipca 2020 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325,</li> <li>• Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada zgłasza następującą uwagę do projektu programu lekowego: Lynparza kapsułki twarde i tabletki powlekane nie mogą być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci farmaceutycznych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> W badaniu klinicznym III fazy olaparyb wpływał na przedłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo. Biorąc pod uwagę wykazanie wyższości olaparybu nad placebo w zakresie przeżycia bez progresji choroby, bez wykazania wyższości w zakresie przeżycia całkowitego, brak jednoznacznych wniosków w zakresie jakości życia oraz profil bezpieczeństwa (brak danych dla dłuższego okresu obserwacji), należy sądzić, iż lek wpływa na poprawę opieki zdrowotnej nad pacjentkami z analizowanej populacji. Podawanie olaparybu w formie tabletek (4 tabletki dziennie) jest bardziej odpowiednie niż w postaci kapsułek (16 kapsułek dziennie) w przypadku konieczności długotrwałego leczenia.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325,</li> <li>• Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” pod warunkiem [REDACTED] oraz uwzględnienia uwag dotyczących opisu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości dostępne dowody naukowe wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem [REDACTED] oraz uwzględnienia uwag dotyczących opisu programu lekowego.</p>

**Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie dotyczące oceny AOTMiT w ramach RDTL.**

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Opinia Prezesa AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 422/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku</p> <p>Opinia nr 116/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Rada Przejrzystości opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) tabletki powlekane 150 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparib) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 344/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku</p> <p>Opinia nr 169/2020 z dnia 23 grudnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) tabletki powlekane 150 mg, we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50).</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10:C50), w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej 3 linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku</p> <p>Opinia nr 13/2021 z dnia 12 lutego 2021 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb), kapsułki twarde 50 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację u pacjenta z mutacją genu BRCA.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) z mutacją BRCA2 po niepowodzeniu dwóch linii leczenia, w ramach</p>



Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Opinia Prezesa AOTMiT
		ratunkowego dostępu do technologii lekowej
Opinia Rady Przejrzystości nr 254/2020 z dnia 5 października 2020 roku  Opinia nr 124/2020 z dnia 9 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2.	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 2020 poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparib) we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

### 3.2.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla olaparybu w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla olaparybu (por. Tab. 13). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 29.06.2020 r.):

- Australia, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Francja, HAS (*Haute Autorité de Santé*), <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia, Zorginstituut Nederland, <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Irlandia, NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*), <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), <http://www.cadth.ca>
- Niemcy, IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Norwegia, The Knowledge Centre for the Health Services, <http://www.kunnskaps-senteret.no/en/publications>
- Nowa Zelandia, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*), <http://www.pharmac.health.nz>

- Szkocja, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Szwecja, SBU (*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*), <https://www.sbu.se/en/>
- Walia, AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), <http://www.awmsg.org/>
- Wielka Brytania, NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), <http://www.nice.org.uk/>

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dla produktu Lynparza® we wnioskowanym wskazaniu. Obecnie trwają prace nad dwoma rekomendacjami dla olaparybu w leczeniu raka gruczołu krokowego w Kanadzie oraz w Wielkiej Brytanii. Wyniki przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w Tab. 13.

**Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla olaparybu (Lynparza®), stan na dzień 20.11.2020 r.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Australia, PBAC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Francja, HAS [HAS 2021]	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, z mutacją genów BRCA1/2 (zarodkową i/lub somatyczną) i u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu, w tym leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji		LYNPARZA (olaparib) otrzymuje pozytywną rekomendację jako lek trzeciej linii leczenia raka prostaty opornego na kastrację z przerzutami u pacjentów z mutacją genów BRCA1/2 (zarodkową i/lub somatyczną), u których doszło do progresji po leczeniu enzalutamidem lub octanem abirateronu.  Wykazano wyższość olaparybu (LYNPARZA) nad enzalutamidem lub octanem abirateronu w kohorcie A obejmującej trzy mutacje (BRCA 1, BRCA 2 i ATM) otwartego badania fazy III PROFOUND z wydłużeniem mediany przeżycia bez progresji radiologicznej o 3,84 miesiąca (7,39 miesiąca w porównaniu z 3,55 miesiąca) i wydłużeniem przeżycia całkowitego o 4,40 miesiąca (19,09 miesiąca w porównaniu z 14,69 miesiąca).
Holandia, Zorginstituut Nederland	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Irlandia, NCPE	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Kanada, CADTH [CADTH 2021]	Rak prostaty oporny na kastrację z przerzutami (mCRPC)		Zalecenie refundacji pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej
Niemcy, IQWiG	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Norwegia, kunnskapssenteret	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Nowa Zelandia, Pharmac	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Szkocja, SMC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szwecja, SBU	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Walia, AWMSG	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Wielka Brytania, NICE [NICE 2021]	Oporny na leczenie hormonalne rak gruczołu krokowego z przerzutami po uprzednim leczeniu NHA oraz po chemioterapii docetakselem		Wstępna decyzja negatywna

### 3.2.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ] obecnie w Polsce finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego są następujące substancje czynne:

- octan abirateronu,
- enzalutamid,
- dichlorek radu Ra-223.
- docetaksel
- bikalutamid
- ifosfamid
- karboplatyna
- cisplatyna
- cyklofosfamid
- dakarbazyna
- doksorubicyna
- etopozyd
- gemcytabina
- siarczan winkrystyny
- winorelbina

W leczeniu mCRPC rekomendowane są 4 substancje czynne: octan abirateronu, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223 i docetaksel. Z kolei w ramach programu lekowego refundowane są octan abirateronu, enzalutamidu i dichlorek radu Ra-223. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 51.

## 3.3 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnych – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016].

### 3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

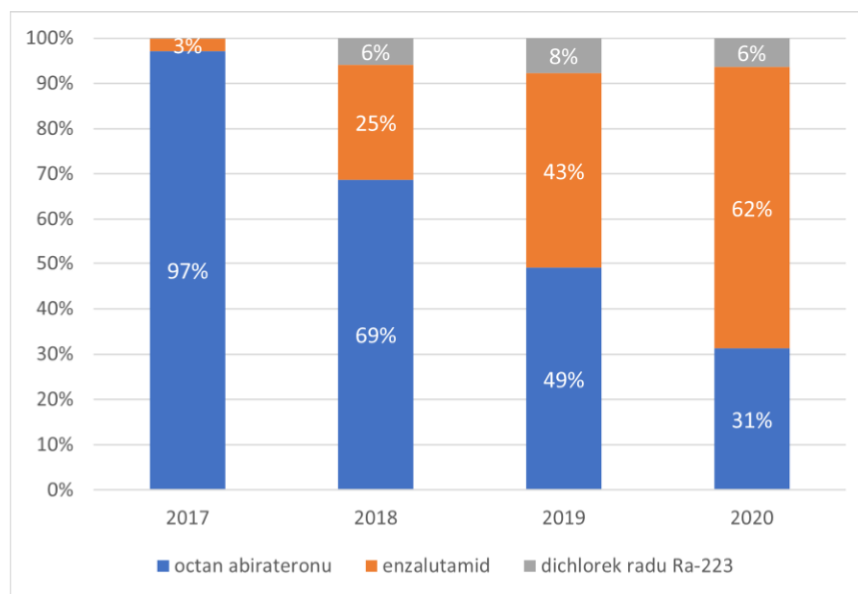
Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w mCRPC stosowane są: kabazytaksel, docetaksel, octan abirateronu, enzalutamid i dichlorek radu Ra-223, Sipulecucel-T i olaparyb.

**Kabazytaksel i Sipulecucel-T** nie są systemowo dostępne w Polsce jako leki refundowane, z tego względu nie zostały uwzględnione jako komparator.

Obecnie w Polsce, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczeni są w ramach programu lekowego B.56, pt. „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. W ramach niniejszego programu stosowane są octan abirateronu, enzalutamid i dichlorek radu Ra-223.

**Dichlorek radu Ra-223** stosowany jest obecnie u bardzo nielicznej grupy pacjentów (zgodnie z danymi NFZ w 2020 roku stosowało go jedynie ok. 6% pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.56.). Zapisy programu B.56 określają, że nie może on być łączony z inną terapią systemową i może być zastosowany wyłącznie w przypadku potwierdzonej w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości przy braku przerzutów trzewnych. Dodatkowo, lek ten ma inną drogę podania – jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych, co dodatkowo sugeruje, że zmiana niniejszej terapii na olaparyb nie będzie zmianą o charakterze wiodącym. Biorąc pod uwagę bardzo mały udział w rynku oraz konieczność porównań pośrednich o niskiej wiarygodności, dichlorek radu Ra-223 nie będzie stanowił komparatora dla wnioskowanego leku.

**Rys. 4. Udział procentowy poszczególnych leków w rynku – leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.**



Analiza danych NFZ z 2020 roku, dotyczących liczby pacjentów objętych programem lekowym leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (B.56) wskazuje, że **octan abirateronu i enzalutamid** stosowane są równorzędnie w obecnej praktyce klinicznej. Niemniej zapisy programu lekowego B.56 jasno określają, że kryterium uniemożliwiającym włączenie do programu jest wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu. Oznacza to, że pacjent tylko raz w życiu może otrzymać refundowaną terapię octanem abirateronu lub enzalutamidem, ponieważ w przypadku progresji na NHA nie jest możliwe ponowne leczenie NHA. Z tego powodu enzalutamid i octan abirateronu nie zostały uwzględnione jako komparator. Jednocześnie dlatego też, postępowanie medyczne wśród pacjentów, u których doszło do progresji po leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji pozostaje znacząco niezaspokojoną potrzebą.

Populacja wnioskowana obejmuje wyselekcjonowaną molekularnie grupę pacjentów z obecnymi mutacjami w genach BRCA1/2, którzy przyjęli już kilka linii leczenia (ang. heavily pre-treated patients) – wszyscy doświadczyli progresji podczas leczenia NHA. Rozpatrując możliwe terapie alternatywne dla tak zdefiniowanej grupy docelowej należy mieć na uwadze inny przebieg choroby niż u chorych bez mutacji BRCA1/2 - np. bardziej agresywny przebieg, rozpoznanie choroby we wcześniejszym wieku czy większe narażenie na wystąpienie choroby pośredniego lub wysokiego ryzyka. W wytycznych ESMO i NCCN jako leczenie u pacjentów mCRPC z mutacjami BRCA1/2 zaleca się przede wszystkim olaparyb.

**Docetaksel** pojawia się w wytycznych jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów w dobrym stanie zdrowia (w wytycznych NICE zaznaczono, że powinien być stosowany, gdy wskaźnik Karnofskiego, określający stan sprawności, wynosi 60% lub więcej). Populacja wnioskowana obejmuje pacjentów, którzy przyjęli już kilka linii leczenia – wszyscy doświadczyli progresji podczas leczenia NHA, dodatkowo według danych [redacted] takich pacjentów otrzymywało wcześniej docetaksel. Stan zdrowia takich pacjentów prawdopodobnie nie będzie pozwalał na włączenie terapii docetakselem. Ponadto, wytyczne NICE nie zalecają ponownej

terapii docetakselem, z kolei według wytycznych NCCN ponowne leczenie docetakselem jest zalecane tylko w szczególnych okolicznościach u pacjentów, którzy wcześniej podczas takiego leczenia na etapie, gdy choroba była w stadium wrażliwym na kastrację, nie wykazywali ewidentnych dowodów na progresję.

Należy także podkreślić, że nie są dostępne żadne dowody na skuteczność chemioterapii taksanami u chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami w genach BRCA1/2.

Co więcej - wyniki obserwacyjnego prospektywnego badania PROREPAIR-B wskazują, że chory z germinalnymi mutacjami BRCA2 odnoszą gorsze efekty kliniczne, jeżeli najpierw są leczeni taksanami, a następnie otrzymują terapię NHA (np. mają krótszy czas do drugiej progresji choroby - 8,6 miesiąca vs 18,9 miesięcy). Może to wskazywać, iż skuteczność taksanów w populacji z mutacjami BRCA jest mniejsza niż w populacji bez tych mutacji.

Należy także podkreślić, że SA (ang. scientific advice) CHMP przy EMA zaakceptował w badaniu rejestracyjnym PROfound dla olaparybu zastosowanie w grupie kontrolnej NHA, które zostały ocenione jako odpowiednia terapia, co potwierdza, iż docetaksel nie był rozważany jako optymalna terapia dla chorych z mCRPC i z mutacjami w genach BRCA. Biorąc pod uwagę powyższe, docetaksel nie został uwzględniony jako komparator. [EPAR 2020]

W przypadku pacjentów z obecnymi przerzutami, u których doszło do progresji po leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji dopuszcza się najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*, BSC).

W badaniu rejestracyjnym dla olaparybu (badanie PROfound) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u chorych z mutacjami w genach naprawy rekombinacji homologicznej grupę kontrolną dla olaparybu stanowiła ponowna terapia NHA. Postępowanie takie było zalecane w wytycznych obowiązujących w momencie rozpoczęcia rekrutacji do badania PROfound (np. NCCN z 2016 r.) i jest nadal zalecane w niektórych wytycznych (np. NCCN z 2021 r.). Ponieważ ponowna terapia NHA po uprzedniej terapii NHA nie jest w Polsce refundowana przyjęto, że skuteczności ponownej terapii NHA nie przekracza skuteczności najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Jest to podejście zasadne, biorąc pod uwagę, że:

- niektóre wytyczne kliniczne (np. NCCN 2021) zalecają w przypadku progresji na terapii NHA jej powtórzenie (które nie jest w Polsce refundowane);
- odsetek obiektywnych odpowiedzi w badaniu rejestracyjnym dla olaparybu w przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami w genach BRCA1/2 (PROfound) wyniósł w grupie kontrolnej, która otrzymywała leczenie NHA po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia NHA 0%, co z dużym prawdopodobieństwem odpowiada sytuacji, kiedy pacjent nie otrzymuje celowanego leczenia przeciwnowotworowego, a jedynie najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

**Dlatego też na potrzeby analiz HTA, biorąc pod uwagę odmienny przebieg raka gruczołu krokowego u chorych nosicieli mutacji genów BRCA1/2 (w tym chorobę o agresywniejszym przebiegu, występującą w młodszym wieku czy większe narażenie na wystąpienie choroby pośredniego lub wysokiego ryzyka) oraz fakt, że pacjenci z**

przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego stanowią grupę chorych intensywnie przeleczonych (ang. heavily-pretreated patients) jako technologie alternatywną do wnioskowanej wybrano najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

### 3.3.2 Charakterystyka komparatorów

Zakres terapii stosowanej w ramach najlepszej dostępnej opieki (BSC) z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia opracowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych<sup>1</sup>. Poniżej zaprezentowano kategorie leków z uwzględnieniem preparatów wskazanych przez ankietowanych wraz z szacowanym odsetkiem pacjentów stosujących poszczególne preparaty i średni czas stosowania (por. Tab. 14).

Tab. 14. Schemat terapii BSC.

Kategoria	Preparat, substancja czynna	Odsetek pacjentów stosujących leczenie		Średni czas stosowania	
		Ankieta I	Ankieta II	Ankieta I	Ankieta II
Bisfosfoniary	Kwas zoledronowy	■	■	■	■
	Denosumab		■	■	■
Sterydoterapia	Encorton	■	■	■	■
	Pabidexamethason		■		
Radioterapia paliatywna	n.d.	■	■	■	■
Antybiotyko-terapia	Cyprofloksacyna	■	■	■	■
	Augmentin				
Leki przeciwbólowe	NLPZ	■	■	■	■
	Paracetamol				■
	Oxycontin		■		
	Targin				
	Transtec		■		
	Durogesic				
Hormonoterapia	Diphereline	■	■	■	■
	Eligard				
	Reseligo				
Inne	Bikalutamid	■	■	■	■
	Kabazytaksel RDTL	■	■	■	■



W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę oraz sposób finansowania poszczególnych leków wchodzących w skład terapii BSC refundowanych w Polsce. Informacje o finansowaniu zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2021.82).

**Tab. 15. Charakterystyka – kwas zoledronowy.**

<b>Substancja czynna</b>	Kwas zoledronowy
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA08
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. W długookresowych badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości, nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej. 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. W badaniach przedklinicznych wykazano następujące właściwości: <ul style="list-style-type: none"> <li>• in vivo: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikrośrodowisko szpiku kostnego, powodując zmniejszenie podatności szpiku na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne i działanie przeciwbólowe;</li> <li>• in vitro: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne.</li> </ul>

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Ospiril, ChPL Zoledronic acid Accord i ChPL Zomikos*

**Tab. 16 Finansowanie – kwas zoledronowy.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Wskazania</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>Odpłatność</b>	Ryczałt

**Tab. 17. Charakterystyka – Denosumab.**

<b>Substancja czynna</b>	Denosumab
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach kości - Inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, kod ATC: M05BX04
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i



	swoistością z tym ligandem, zapobiegając aktywacji jego receptora, RANK, na powierzchni prekursorów osteoklastów i osteoklastów. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości korowej i bełczkowej.
--	--

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Prolia*

**Tab. 18 Finansowanie – Denosumab.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Wskazania</b>	Osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania; Osteoporoza (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania
<b>Odpłatność</b>	30%

**Tab. 19. Charakterystyka – Encorton.**

<b>Substancja czynna</b>	Prednizon
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy Kod ATC : H02 AB 07
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonka naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.</p> <p>Działanie immunosupresyjne</p> <p>Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się</p>

	<p>immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T</p> <p>i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.</p> <p>Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową</p> <p>Prednizolon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i jonów wodorowych oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. W mniejszym stopniu wpływa na wydalanie wody i elektrolitów przez jelito grube i gruczoły potowe i ślinowe. W przypadku prednizonu działanie to nie jest podstawą do określenia wskazań. Inne działania Prednizolon hamuje oś podwzgórze - przysadka w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, tj. hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Rozwój niewydolności kory nadnerczy i czas powrotu jej funkcji zależy przede wszystkim od okresu leczenia i w mniejszym stopniu od dawki, pory i częstości podawania leku, jak również od okresu półtrwania preparatu. Niewydolność nadnerczy może wystąpić w ciągu około 5 do 7 dni w czasie doustnego stosowania równoważnika 20-30 mg prednizonu, po podaniu mniejszych dawek około 30 dni. W przypadku odstawienia leku po krótkotrwałym (do 5 dni) leczeniu dużymi dawkami powrót czynności nadnerczy może nastąpić po około 1 tygodniu. Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek czynność nadnerczy może powrócić po około 1 roku, a u niektórych pacjentów nigdy. Prednizolon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje nasilenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze. Po długotrwałym stosowaniu może dojść do zaniku tych tkanek. Prednizolon zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzanie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów dla glukoneogenezy) i zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia glikogenu w wątrobie, zwiększenia stężenia glukozy we krwi i zwiększenia oporności na insulinę. Prednizolon nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu. Po długotrwałym leczeniu może dojść do nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Prednizolon zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Zmniejsza stężenie wapnia w osoczu co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i jednoczesnej stymulacji osteoklastów i zahamowania osteoblastów. Te działania wraz ze zmniejszeniem ilości białkowych składników wtórnie do katabolizmu białek, mogą prowadzić do zahamowania wzrostu kości u dzieci i młodzieży oraz rozwoju osteoporozy w każdym wieku. Prednizolon nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.</p>
--	--

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Encorton*

**Tab. 20 Finansowanie – Encorton.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-------------------	--

<b>Wskazania</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Nowotwory złośliwe
<b>Odpłatność</b>	Ryczałt	Bezpłatny do limitu

**Tab. 21. Charakterystyka – Pabi-Dexamethason.**

<b>Substancja czynna</b>	Deksametazon
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy Kod ATC: H 02 AB
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy z grupy glikokortykosteroidów do stosowania doustnego o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, działaniu przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym. Efekt przeciwzapalny jest około 7,5 razy silniejszy, natomiast wpływ na przemianę węglowodanową jest 5 razy, a na gospodarkę wodno-elektrolitową 10 razy słabszy od prednizonu. Prawie nie zatrzymuje sodu i wody w ustroju, nieznacznie zwiększa wydalanie potasu. W małych i średnich dawkach nie wywołuje nadciśnienia tętniczego. Obniża ciśnienie śródczaszkowe. Powoduje ubożenie organizmu w wapń. Znacznie silniej niż inne hormony kory nadnerczy hamuje wydzielanie kortykotropiny z przysadki mózgowej i wtórnie zmniejsza stężenie kortyzolu we krwi.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Pabi-Dexamethason*

**Tab. 22 Finansowanie – Deksametazon.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Wskazania</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>Odpłatność</b>	Ryczałt

**Tab. 23. Charakterystyka – Cyprofloksacyna.**

<b>Substancja czynna</b>	Cyprofloksacyna
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: fluorochinolony, kod ATC: J01 MA 02.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Działanie bakteriobójcze cyprofloksacyny jako fluorochinolonowego leku przeciwbakteryjnego wynika z hamowania zarówno topoizomerazy typu II (gyrazy DNA), jak i topoizomerazy IV, koniecznych do replikacji, transkrypcji, naprawy i rekombinacji DNA bakterii.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Ciprofloxacin Kabi*

**Tab. 24 Finansowanie – Cyprofloksacyna.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Wskazania</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>Odpłatność</b>	50%

**Tab. 25. Charakterystyka – Augmentin.**

<b>Substancja czynna</b>	Amoksycylina + kwas klawulanowy
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia penicylin, w tym z inhibitorami beta-laktamazy; kod ATC: J01CR02.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Amoksycylina jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotyk beta-laktamowy), która hamuje jeden lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, PBP - ang. penicillin-binding proteins) w szlaku biosyntezy bakteryjnego peptydoglikanu, będącego integralnym strukturalnym składnikiem ściany komórki bakteryjnej. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórki, po czym następuje zazwyczaj liza komórki i śmierć bakterii. Amoksycylina podlega rozkładowi przez beta-laktamazy wytwarzane przez odporne bakterie i dlatego zakres działania samej amoksycyliny nie obejmuje organizmów, które wytwarzają te enzymy. Kwas klawulanowy jest beta-laktamem o budowie podobnej do penicylin. Unieczynnia niektóre betalaktamazy, co zapobiega unieczynnieniu amoksycyliny. Sam kwas klawulanowy nie wywiera klinicznie użytecznego działania przeciwbakteryjnego.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Augmentin*

**Tab. 26 Finansowanie – Augmentin.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Wskazania</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>Odpłatność</b>	50%

**Tab. 27. Charakterystyka – NLPZ.**

<b>Substancja czynna</b>	<b>ibuprofen</b>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego Kod ATC: M 01 AE 01
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ibuprofen-Pabi jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, wykazującym słabe do umiarkowanego działanie przeciwbólowe oraz działanie przeciwgorączkowe. Mechanizm działania przeciwzapalnego i przeciwgorączkowego polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn; nie wyklucza się jednak istnienia innych mechanizmów. Przeciwbólowe działanie ibuprofenu może zależeć również m.in. od hamowania lipooksygenazy,

	odpowiedzialnej za syntezę leukotrienów, uważanych za mediatory reakcji bólowej. Możliwe są także inne mechanizmy działania przeciwbólowego. Ibuprofen wykazuje również zdolność odwracalnego zahamowania agregacji płytek krwi. Działanie przeciwzapalne ibuprofenu powoduje objawową poprawę w chorobach gośćcowych. Zahamowanie syntezy prostaglandyn powoduje zmniejszenie skurczu mięśnia macicy, hamowanie agregacji płytek krwi, a także takie niepożądane działania, jak uszkodzenie błony śluzowej żołądka, retencja płynów, reakcje bronchospastyczne i inne.
<b>Substancja czynna</b>	<b>diklofenak</b>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne; pochodne kwasu octowego Kod ATC: M01AB05
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Diklofenak sodowy jest pochodną kwasu fenylooctowego o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Diklofenak sodowy jest inhibitorem syntetazy prostaglandynowej. Hamowanie biosyntezy prostaglandyn uważane jest za podstawę mechanizmu jego działania. Prostaglandyny odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie procesu zapalnego, bólu i gorączki. W chorobach reumatycznych właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe diklofenaku sodowego powodują istotne złagodzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak ból spoczynkowy, ból podczas ruchu, sztywność poranna i obrzęk stawów, a także poprawę sprawności fizycznej. W pourazowych i pooperacyjnych stanach zapalnych diklofenak sodowy szybko łagodzi zarówno ból spoczynkowy, jak i ból podczas ruchu oraz zmniejsza stan zapalny i obrzęk. Badania kliniczne wykazały również, że diklofenak sodowy stosowany w bolesnym miesiączkowaniu łagodzi ból i zmniejsza intensywność krwawienia.
<b>Substancja czynna</b>	<b>ketoprofen</b>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego. Kod ATC: M 01 AE 03
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ketoprofen, pochodna kwasu fenylopropionowego, należy do grupy niesteroidowych leków o działaniu przeciwzapalnym i przeciwreumatycznym. Mechanizm działania polega na hamowaniu cyklooksygenazy, enzymu odpowiedzialnego za syntezę prostaglandyn. Jest również antagonistą bradykininy. Hamuje syntezę leukotrienów, zmniejsza agregację płytek krwi, wywiera stabilizujący wpływ na błony otaczające lizosomy
<b>Substancja czynna</b>	<b>naproksen</b>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Niesteroidowe leki przeciwzapalne, pochodne kwasu propionowego. Kod ATC: M01AE02.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Naproksen należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, posiadających właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Właściwości terapeutyczne wykazuje anion naproksenu, który hamuje syntezę prostaglandyn.

Z uwagi na bardzo szeroki zakres preparatów z kategorii NLPZ w analizie uwzględniono wyłącznie substancje wymienione na stronie Onkomed.pl jako stosowane w leczeniu bólu w chorobie nowotworowej.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Ibuprofen-Pabi, ChPL Diclac 50, ChPL Refastin, ChPL Naproxen Polfarmex*

**Tab. 28 Finansowanie – NLPZ.**

<b>Refundacja</b>	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>ibuprofen</b>	
<b>Wskazania</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>Odpłatność</b>	ryczałt
<b>diklofenak</b>	
<b>Wskazania</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>Odpłatność</b>	Ryczałt/50%
<b>ketoprofen</b>	
<b>Wskazania</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>Odpłatność</b>	50%
<b>naproksen</b>	
<b>Wskazania</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<b>Odpłatność</b>	50%

**Tab. 29. Charakterystyka – OxyContin.**

<b>Substancja czynna</b>	Oksykodon
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: naturalne alkaloidy opium Kod ATC: N02A A05
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Oksykodon wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mi i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych. Oksykodon jest agonistą receptorów opioidowych nieposiadającym działania przeciwnastawnego. W leczeniu wykorzystuje się przede wszystkim jego właściwości przeciwbólowe i uspokajające. W porównaniu do konwencjonalnego oksykodonu podawanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, tabletki o przedłużonym uwalnianiu OxyContin zapewniają dużo dłuższy okres łagodzenia bólu bez nasilania działań niepożądanych. Układ wewnątrzwydzielniczy Opioidy mogą wywierać wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza lub gonady. Do stwierdzanych zmian należą zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i zmniejszenie stężenia kortyzolu i testosteronu w osoczu. Te zmiany hormonalne mogą powodować objawy kliniczne.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL OxyContin*

**Tab. 30 Finansowanie – OxyContin.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Wskazania</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/ Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia

<b>Odpłatność</b>	ryczałt
-------------------	---------

**Tab. 31. Charakterystyka – Targin.**

<b>Substancja czynna</b>	Oksykodon + nalokson
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; opioidy; naturalne alkaloidy opium; Kod ATC: N02AA55
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Oksykodon i nalokson wykazują powinowactwo do receptorów opioidowych kappa, mu i delta w mózgu, rdzeniu kręgowym i narządach obwodowych (np. jelitach). Oksykodon działa jak agonista receptorów opioidowych w tych receptorach i wiąże się z endogennymi receptorami opioidowymi w ośrodkowym układzie nerwowym. W przeciwieństwie do tego nalokson jest czystym antagonistą, oddziaływującym na wszystkie rodzaje receptorów opioidowych.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Targin*

**Tab. 32 Finansowanie – Targin.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Wskazania</b>	Ból w przebiegu chorób nowotworowych - u pacjentów, u których występują zaparcia poopiodowe
<b>Odpłatność</b>	Bezpłatny do limitu

**Tab. 33. Charakterystyka – Transtec.**

<b>Substancja czynna</b>	Buprenorfina
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: opioidy; kod ATC: N02AE 01
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Buprenorfina jest silnym opioidem o działaniu agonistycznym na receptory mi i antagonistycznym na receptory kappa. Buprenorfina wykazuje zasadniczo cechy charakterystyczne dla morfiny, lecz ma szczególne zalety farmakologiczne i kliniczne. Ponadto, na działanie przeciwbólowe mają wpływ liczne czynniki, jak wskazania, miejsce w klinicznym stosowaniu, sposób stosowania i zmienność międzypersonalna i należy je uwzględnić przy porównywaniu leków przeciwbólowych. W praktyce codziennej jest stosowany ranking różnych opioidów co do ich siły działania przeciwbólowego, chociaż należy to uważać za uproszczenie.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Transtec*

**Tab. 34 Finansowanie – Transtec.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-------------------	--

<b>Wskazania</b>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Nowotwory złośliwe
<b>Odpłatność</b>	ryczałt	Bezpłatny do limitu

**Tab. 35. Charakterystyka – Durogesic.**

<b>Substancja czynna</b>	Fentanyl
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy, pochodne fenylopiperydyny, kod ATC: N02 AB 03.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Fentanyl jest opioidowym lekiem przeciwbólowym o dużym powinowactwie do receptorów opioidowych typu $\mu$ . Jego główne działania terapeutyczne to działanie przeciwbólowe i uspokajające.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Durogesic*

**Tab. 36 Finansowanie – Durogesic.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Wskazania</b>	Neuralgia popółpaścowa przewlekła; Nowotwory złośliwe; Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulalgia
<b>Odpłatność</b>	ryczałt

**Tab. 37. Charakterystyka – Diphereline.**

<b>Substancja czynna</b>	Tryptorelina
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: analogi gonadoliberyny; tryptorelina; kod ATC: L02 AE 04
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Tryptorelina jest syntetycznym decapeptydem (D-Trp-6-LHRH), analogiem naturalnego GnRH. Zastąpienie glicyny w pozycji 6 D-tryptofanem prowadzi do uzyskania silniejszego działania agonistycznego i większej oporności na rozkład enzymatyczny. W rzeczywistości w badaniach in vitro i in vivo uzyskano różne siły działania tryptoreliny, w zależności od modelu eksperymentalnego do 100-krotnie wyższe od siły działania naturalnego neuropeptydu. Badania przeprowadzone na ludziach i zwierzętach wykazały, że po krótkiej fazie pobudzenia, trwającej około jednego tygodnia, podawanie tryptoreliny wywiera hamujący wpływ na wydzielanie gonadotropin przez przysadkę mózgową, prowadząc w konsekwencji do zahamowania aktywności gonad. Efekt ten utrzymuje się przez cały czas stosowania leczenia. Dodatkowo obserwacje na zwierzętach wykazały, że tryptorelina wywiera bezpośredni wpływ na gonady poprzez zmniejszenie wrażliwości obwodowych receptorów GnRH.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Diphereline*



**Tab. 38 Finansowanie – Diphereline.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Wskazania</b>	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty
<b>Odpłatność</b>	ryczałt

**Tab. 39. Charakterystyka – Eligard.**

<b>Substancja czynna</b>	Leuprorelina
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Kod ATC: L02A E02
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Leuprorelina jest syntetycznym nonapeptydem, agonistą naturalnie występującego hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Agonista ten, podawany ciągle, hamuje wydzielanie gonadotropiny przez przysadkę i hamuje steroidogenezę w jądrach u mężczyzn. Działanie to przemija po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego. Agonista działa jednak silniej niż naturalnie występujący hormon, a czas potrzebny do uzyskania wyjściowego stężenia testosteronu może się różnić u poszczególnych pacjentów. Podanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężenia krążącej luteotropiny (LH) i folikulotropiny (FSH), prowadząc do przemijającego zwiększenia stężenia steroidów gonadowych, testosteronu i dihydrotestosteronu u mężczyzn. Dalsze podawanie octanu leuproreliny powoduje zmniejszenie stężenia LH i FSH. U mężczyzn stężenie testosteronu zmniejsza się poniżej progu kastracyjnego ( $\leq 50$ ng/dl). To zmniejszenie stężenia obserwuje się w ciągu trzech do pięciu tygodni po rozpoczęciu leczenia. Stężenie testosteronu po sześciu miesiącach leczenia wynosi średnio $10,1 (\pm 0,7)$ ng/dl i jest porównywalne do stężenia po obustronnej orchidektomii. U wszystkich pacjentów przyjmujących pełną dawkę 22,5 mg octanu leuproreliny w kluczowym badaniu klinicznym (ang. pivotal study) po 5 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy do wartości kastracyjnych; w 28. dniu leczenia wartości te stwierdzono u 99%. U przeważającej większości chorych stężenie testosteronu było mniejsze niż 20 ng/dl; dotychczas nie wykazano jednak wszystkich korzyści, wynikających z tak istotnego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy. Stężenie PSA po sześciu miesiącach zmniejszyło się o 98%.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Eligard*

**Tab. 40 Finansowanie – Eligard.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Wskazania</b>	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty
<b>Odpłatność</b>	ryczałt

**Tab. 41. Charakterystyka – Reseligo.**

<b>Substancja czynna</b>	Goserelina
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony i zbliżone środki, kod ATC: L02AE03
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Goserelina [D-Ser(But ) 6 Azgly10 LHRH] jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu - gonadoliberyny - LHRH (ang. Luteinizing Hormon Releasing Hormone). Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Reseligo*

**Tab. 42 Finansowanie – Reseligo.**

<b>Refundacja</b>	Lek refundowany dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Wskazania</b>	Nowotwory złośliwe - Rak prostaty/ Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty
<b>Odpłatność</b>	ryczałt

**Tab. 43. Charakterystyka – Bicalutamid.**

<b>Substancja czynna</b>	Bicalutamid
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: antyandrogeny, kod ATC: L02BB03
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Bicalutamid jest niesteroidowym antyandrogenem niewykazującym innej aktywności endokrynej. Bicalutamid wiąże się z typem dzikim lub normalnym receptora androgenowego, nie powodując ekspresji genu; w ten sposób hamuje stymulację androgenową. W wyniku zahamowania stymulacji androgenowej dochodzi do regresji guza gruczołu krokowego. Od strony klinicznej, przerwanie stosowania bicalutamidu u niektórych pacjentów może prowadzić do wystąpienia „zespołu odstawienia antyandrogenów”. Bicalutamid jest racematem. Aktywność antyandrogenową wykazuje prawie wyłącznie jego (R)-enancjomer.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

*Opracowano na podstawie ChPL Bicalutamide Polpharma*

**Tab. 44 Finansowanie – Bicalutamid.**

<b>Refundacja</b>	Lek, stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Odpłatność</b>	Bezpłatny

**Tab. 45. Charakterystyka – Kabazytaksel.**

<b>Substancja czynna</b>	Kabazytaksel
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, taksany, kod ATC: L01CD04
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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 powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego;

Opracowano na podstawie ChPL Jevtana

**Tab. 46 Finansowanie – Kabazytaksel.**

<b>Refundacja</b>	Brak refundacji
<b>Odpłatność</b>	100%

### 3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny:

- dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu,
- odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2018]:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) – konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania;

- wyniki końcowe dotyczące objawów – samoocena wyników leczenia przez pacjenta (PROs, ang. *patient-reported outcomes*); badania randomizowane zaślepienie;
- przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*) – surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie;
- odsetek odpowiedzi obiektywnych – surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie;
- odpowiedź całkowita – surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie;
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu; PFS) lub czas do progresji (TTP, ang. *time to progression*) – surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie;
- ocena jakości życia.

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized controlled trial*) oraz zgodnie z wytycznymi FDA i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe w leczeniu mCRPC:

- przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS, ang. *radiological progression-free survival*),
- odpowiedź na leczenie,
- przeżycie całkowite,
- czas do wystąpienia progresji bólu.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenie niepożądane,
- ciężkie zdarzenie niepożądane,
- zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- przerwanie leczenia z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

### **3.5 Rodzaj i jakość dowodów**

Do analizy klinicznej włączone zostaną opracowania wtórne oraz badania pierwotne. W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne. Natomiast w ramach analizy skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również badania obserwacyjne i rejestry oraz badania jednoramienne (w analizie bezpieczeństwa).

## 4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania olaparyb (Lynparza®) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 47. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Chorzy na rozlanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji.
Interwencja (I)	olaparyb (Lynparza®)
Komparator (C)	BSC – w związku ze skutecznością BSC, nieprzekraczającą skuteczności ponownej terapii NHA, w raporcie wykorzystano dane dotyczące porównania z abirateronem oraz enzalutamidem (traktowanymi łącznie, zgodnie z badaniem klinicznym)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie wolne od progresji radiologicznej,</li><li>• odpowiedź na leczenie,</li><li>• przeżycie całkowite,</li><li>• czas do wystąpienia progresji bólu,</li><li>• bezpieczeństwo</li></ul>
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe

PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

## 5 Aneks 1 Projekt programu lekowego

48 Projekt Programu Lekowego: Leczenie olaparibem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leku w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p><b>1. Leczenie olaparibem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami</b></p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do leczenia olaparibem w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego;</li> <li>2) progresja choroby podczas terapii lekami hormonalnymi nowej generacji;</li> <li>3) obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie <i>BRCA1</i> i/lub w <i>BRCA2</i>;</li> <li>4) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej),</li> <li>5) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;</li> <li>6) wiek powyżej 18. roku życia.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczeni olaparibem w ramach innego sposobu</p>	<p>Dawkowanie olaparibu w leczeniu przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego</p> <p>Leczenie olaparibem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Dawkowanie, modyfikacja dawkowania, sposób oraz rytm podawania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 Obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej;</li> <li>1.2 Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej);</li> <li>1.3 Oznaczenie stężenia PSA i testosteronu;</li> <li>1.4 Morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>1.5. Oznaczenie w surowicy stężenia:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) kreatyniny;</li> <li>b) bilirubiny;</li> </ol> </li> <li>1.6. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy.</li> </ol> <p><b>1.1. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>W przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące;</li> <li>2) Badania obrazowe (TK/RM) w zależności od</li> </ol>

<p>finansowania terapii, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia oraz nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.</p> <p><b>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami włączenia z programu.</p> <p><b>1.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa (MDS/AML);</li> <li>3) wyniki badania morfologii krwi z rozkazem uniemożliwiające leczenie olaparibem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>4) wskaźniki czynności wątroby i nerek uniemożliwiające leczenie olaparibem zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> </ol> <p>oraz zgodnie z przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL.</p> <p><b>1.4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na olaparib lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja kliniczna:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ progresja bólu nowotworowego związana z</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol> </li> </ol>		<p>badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;</p> <p>3) Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.</p> <p>4) Kolejne badania (TK/RM) i/lub scyntygrafia wykonywane nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub według wskazań klinicznych;</p> <p>5) Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p><b>2. Monitorowanie Programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMP) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>
--	--	---



<p>koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub istotne zwiększenie jego dawki</p> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych)</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pogorszenie stanu sprawności ogólnej chorego (wg klasyfikacji ECOG) do co najmniej stopnia 3, utrzymujące się min. 2 tygodnie,</li> <li>• progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udo-wodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA &gt;2ng/ml,</li> <li>• progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym</li> </ul> <p>lub</p> <p>b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p>		
---	--	--

## 6 Aneks 2. Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych

Tab. 49. Poziom dowodów wg ESMO.

Poziom dowodów	Definicja
I	dowody z co najmniej jednego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrej jakości randomizowanych badań bez heterogeniczności
II	małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem 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

Źródło: ESMO 2020

Tab. 50. Stopień zaleceń wg ESMO.

Stopień zaleceń	Definicja
A	mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja
B	mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane
C	niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie rekomendowane
D	umiarkowane dowody dotyczące braku skuteczności lub bezpieczeństwa, generalnie nie zalecane
E	mocne dowody dotyczące braku skuteczności lub bezpieczeństwa, nigdy nie zalecane

Źródło: ESMO 2020

## 7 Aneks 3. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w programie B.56 oraz pozostałe leki refundowane w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego – na dzień na 20 sierpnia 2021 r.

Tab. 51. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami – na dzień 20 sierpnia 2021 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN
<b>Leki refundowane w programie B.56</b>								
Octan abirateronu	Zytiga, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909991307080	2020-01-01	2 lata	13 392,00	14 061,60	14 061,60
Enzalutamid	Xtandi, kapsułka miękka, 40 mg	112 kaps.	05909991080938	2019-09-01	2 lata	13 296,96	13 961,81	13 961,81
Dichlorek radu Ra-223	Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/ml	1 fiol. 6 ml	05908229300176	2019-11-01	2 lata	20 335,32	21 352,09	21 352,09
<b>Pozostałe leki refundowane w ICD-10: C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego</b>								
Bicalutamidum	Bicalutamide Accord, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	05909990851188	2019-07-01	3 lata	18,36	19,28	19,28
Bicalutamidum	Bicalutamide Polpharma 50 mg, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	05909990052981	2019-01-01	3 lata	53,99	56,69	53,87
Bicalutamidum	Binabic, tabl. powl., 150 mg	28 szt.	05909990697427	2019-05-01	3 lata	156,71	164,55	161,61

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN
Bicalutamidum	Binabic, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990696963	2019-11-01	3 lata	51,30	53,87	53,87
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	2019-07-01	3 lata	120,42	126,44	126,44
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	2019-07-01	3 lata	217,62	228,50	228,50
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	2021-05-01	3 lata	257,04	269,89	269,89
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	2021-05-01	3 lata	39,96	41,96	41,96
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	2021-05-01	3 lata	102,06	107,16	107,16
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	2021-05-01	3 lata	18,25	19,16	19,16
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	2021-05-01	3 lata	170,64	179,17	179,17
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	2017-09-01	5 lat	24,62	25,85	25,85
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	2019-01-01	3 lata	45,90	48,20	48,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN
	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml							
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	2019-01-01	3 lata	139,32	146,29	146,29
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	2019-01-01	3 lata	186,84	196,18	196,18
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	2021-03-01	3 lata	36,72	38,56	38,56
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	2021-03-01	3 lata	104,76	110,00	110,00
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	2019-01-01	3 lata	12,74	13,38	13,38
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	2019-07-01	3 lata	131,76	138,35	138,35
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	2019-01-01	3 lata	41,90	44,00	44,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990477432	2019-01-01	3 lata	102,28	107,39	107,39
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990477418	2019-07-01	3 lata	24,84	26,08	26,08
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990958535	2021-03-01	3 lata	71,28	74,84	74,84
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	05909990958481	2019-11-01	3 lata	9,03	9,48	9,48
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909990958504	2019-11-01	3 lata	42,12	44,23	44,23
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	2021-03-01	3 lata	6,26	6,57	6,57
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	2021-03-01	3 lata	62,64	65,77	65,77
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	2021-03-01	3 lata	31,32	32,89	32,89

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	2019-01-01	3 lata	54,96	57,71	57,71
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	2019-01-01	3 lata	14,58	15,31	11,54
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	2019-01-01	3 lata	72,52	76,15	76,15
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	2021-07-01	3 lata	151,20	158,76	158,76
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	2021-07-01	3 lata	151,20	158,76	158,76
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	2021-07-01	3 lata	302,40	317,52	317,52
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	2021-07-01	3 lata	75,60	79,38	79,38
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	2019-07-01	3 lata	432,00	453,60	453,60
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzenia	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	2019-07-01	3 lata	54,00	56,70	56,70

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN
	roztworu do infuzji, 10 mg/ml							
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.:po 8 ml	05909990777020	2019-07-01	3 lata	216,00	226,80	226,80
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.:po 1 ml	05909990994557	2020-03-01	3 lata	32,40	34,02	34,02
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.:po 4 ml	05909990994564	2020-03-01	3 lata	129,60	136,08	136,08
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.:po 8 ml	05909990994601	2020-03-01	3 lata	259,20	272,16	272,16
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.:po 25 ml	05909990471027	2019-01-01	3 lata	36,72	38,56	38,56
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.:po 5 ml	05909990471010	2019-07-01	3 lata	10,93	11,48	11,48
Doxorubicinum	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.:po 10 ml	05909990983018	2019-05-01	3 lata	1462,86	1536,00	1536,00
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	2021-03-01	3 lata	30,24	31,75	31,75



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN
	sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml							
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990851409	2019-07-01	3 lata	120,96	127,01	127,01
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990851386	2019-03-01	3 lata	6,70	7,04	7,04
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	05909991141882	2018-11-01	3 lata	61,56	64,64	64,64
Doxorubicinum	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzenia dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 li-posomy + 1 bufor)	05909990213559	<1>2019-07-01 / <2>2021-01-01	3 lata	3580,20	3759,21	3759,21
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. po 5 ml	05909990776115	2019-07-01	3 lata	20,52	21,55	21,55
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	05909990776214	2019-07-01	3 lata	41,04	43,09	43,09
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia	1 fiol. po 20 ml	05909990776313	2019-07-01	3 lata	82,08	86,18	86,18

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN
	roztworu do infuzji, 400 mg							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	2019-07-01	3 lata	12,31	12,93	12,93
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	2019-05-01	3 lata	30,13	31,64	31,64
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	2019-05-01	3 lata	60,37	63,39	63,39
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	2020-03-01	3 lata	11,88	12,47	12,47
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	2019-01-01	3 lata	81,00	85,05	85,05
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990976096	2019-07-01	3 lata	118,80	124,74	124,74
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	2019-01-01	3 lata	17,82	18,71	18,71

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	05909990976102	2019-01-01	3 lata	162,00	170,10	170,10
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 25 ml	05909990871032	2019-01-01	3 lata	102,60	107,73	107,73
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. po 5 ml	05909990870998	2019-01-01	3 lata	27,00	28,35	28,35
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. po 50 ml	05909990871049	2019-01-01	3 lata	205,20	215,46	215,46
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	05909990669493	2019-07-01	3 lata	24,84	26,08	26,08
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990669523	2019-07-01	3 lata	124,20	130,41	130,41
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 1 ml	05909990173617	2019-01-01	3 lata	529,20	555,66	226,80
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 5 ml	05909990173624	2019-01-01	3 lata	2646,00	2778,30	1134,00
Vinorelbium	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	2019-07-01	3 lata	174,59	183,32	136,08
Vinorelbium	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	2019-07-01	3 lata	261,88	274,97	204,12

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN
Vinorelbium	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 1 ml	05909990573325	2019-01-01	3 lata	540,00	567,00	226,80
Vinorelbium	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. po 5 ml	05909990573349	2019-01-01	3 lata	1285,20	1349,46	1134,00
Vinorelbium	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990668045	2021-07-01	3 lata	32,40	34,02	22,68
Vinorelbium	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990668052	2021-07-01	3 lata	162,00	170,10	113,40
Vinorelbium	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	2017-09-01	5 lat	21,60	22,68	22,68
Vinorelbium	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	2017-09-01	5 lat	108,00	113,40	113,40
Vinorelbium	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	2019-09-01	3 lata	129,60	136,08	136,08
Vinorelbium	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	2019-09-01	3 lata	194,40	204,12	204,12
Vinorelbium	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	2019-09-01	3 lata	518,40	544,32	544,32

CHB – cena hurtowa brutto; LF – limit finansowania; PLN – polski złoty; UCZ – urzędowa cena zbytu.

## Spis rysunków

Rys. 1. Zachorowalność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 2010-2018 w zależności od wieku – dane KRN.....	17
Rys. 2. Umieralność na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 2010-2018 w zależności od wieku – dane KRN.....	18
Rys. 3. Trend umieralności na nowotwory gruczołu krokowego w Polsce w latach 1965-2013 w wybranych grupach wieku – dane KRN.....	19
Rys. 4. Udział procentowy poszczególnych leków w rynku – leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. ....	44

# Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja TNM raka gruczołu krokowego [Jastrzębski].....	10
Tab. 2. Liczba zachorowań i zgonów na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61) w Polsce w latach 1999-2018 wg danych KRN.....	16
Tab. 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	23
Tab. 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	28
Tab. 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	29
Tab. 6. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych. ....	32
Tab. 7. Wnioskowany sposób finansowania. ....	35
Tab. 8. Wnioskowane wskazanie.....	35
Tab. 9. Wnioskowane ceny leku Lynparza® w wersji bez RSS. ....	36
Tab. 10. Wnioskowane ceny leku Lynparza® w wersji z RSS. ....	36
Tab. 11. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące wniosków refundacyjnych dla terapii olaparybem. ....	37
Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie dotyczące oceny AOTMiT w ramach RDTL. ....	39
Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla olaparybu (Lynparza®), stan na dzień 20.11.2020 r.....	41
Tab. 14. Schemat terapii BSC. ....	46
Tab. 15. Charakterystyka – kwas zoledronowy. ....	47
Tab. 16. Finansowanie – kwas zoledronowy. ....	47
Tab. 17. Charakterystyka – Denosumab.....	47
Tab. 18. Finansowanie – Denosumab. ....	48
Tab. 19. Charakterystyka – Encorton.....	48
Tab. 20. Finansowanie – Encorton. ....	49
Tab. 21. Charakterystyka – Pabi-Dexamethason.....	50
Tab. 22. Finansowanie – Deksametazon. ....	50
Tab. 23. Charakterystyka – Cyprofloksacyna. ....	50
Tab. 24. Finansowanie – Cyprofloksacyna. ....	51
Tab. 25. Charakterystyka – Augmentin.....	51
Tab. 26. Finansowanie – Augmentin. ....	51
Tab. 27. Charakterystyka – NLPZ. ....	51
Tab. 28. Finansowanie – NLPZ.....	53
Tab. 29. Charakterystyka – OxyContin. ....	53
Tab. 30. Finansowanie – OxyContin. ....	53

Tab. 31. Charakterystyka – Targin. ....	54
Tab. 32 Finansowanie – Targin. ....	54
Tab. 33. Charakterystyka – Transtec. ....	54
Tab. 34 Finansowanie – Transtec. ....	54
Tab. 35. Charakterystyka – Durogesic. ....	55
Tab. 36 Finansowanie – Durogesic. ....	55
Tab. 37. Charakterystyka – Diphereline. ....	55
Tab. 38 Finansowanie – Diphereline. ....	56
Tab. 39. Charakterystyka – Eligard. ....	56
Tab. 40 Finansowanie – Eligard. ....	56
Tab. 41. Charakterystyka – Reseligo. ....	57
Tab. 42 Finansowanie – Reseligo. ....	57
Tab. 43. Charakterystyka – Bikalutamid. ....	57
Tab. 44 Finansowanie – Bikalutamid. ....	57
Tab. 45. Charakterystyka – Kabazytaksel. ....	58
Tab. 46 Finansowanie – Kabazytaksel. ....	58
Tab. 47. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	61
48 Projekt Programu Lekowego: Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). ....	62
Tab. 49. Poziom dowodów wg ESMO. ....	65
Tab. 50. Stopień zaleceń wg ESMO. ....	65
Tab. 51. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami – na dzień 20 sierpnia 2021 r. ...	66

# Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- ASCO 2019** Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, Garrels K, Hotte S, Kattan MW, Raghavan D, Saad F, Taplin ME, Walker-Dilks C, Williams J, Winquist E, Rumble RB, Dusetzina SB, Virgo K. Systemic Therapy in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). *American Society of Clinical Oncology* 2019.
- Beer 2017** Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D *et al.* Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71:151-54
- Błaszczak 2012** Błaszczak J., Jagas M., Hudziec P.: Nowotwory złośliwe w woj. dolnośląskim w roku 2010. Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław 2012
- CADTH 2021** [https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10223OlaparibmCRPC\\_fnRec\\_REDACT\\_EC21Apr2021\\_final.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10223OlaparibmCRPC_fnRec_REDACT_EC21Apr2021_final.pdf)
- Castro 2019** Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A *et al.* PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:490-503.
- ChPL Augmentin** [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Augmentin\\_tabl\\_powl\\_875mg\\_i\\_125mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Augmentin_tabl_powl_875mg_i_125mg.pdf)
- ChPL Bicalutamide Polpharma** <https://www.polfawarszawa.pl/products/chpl/smpc-bicalutamide-polpharma-50-mg-2016-09pl.pdf>
- ChPL Ciprofloxacin Kabi** [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-12-03\\_Ciprofloxacin\\_Kabi\\_ChPL.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-03_Ciprofloxacin_Kabi_ChPL.pdf)
- ChPL Diclac 50** [http://leki.urpl.gov.pl/files/Diclac50\\_tabldojelit\\_50mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Diclac50_tabldojelit_50mg.pdf)
- ChPL Diphereline** [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Diphereline\\_SR\\_3\\_75\\_prosz\\_rozp\\_sporz\\_zaw\\_przedl\\_uwaln\\_wstrzyk\\_3\\_75\\_mg\\_4869.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Diphereline_SR_3_75_prosz_rozp_sporz_zaw_przedl_uwaln_wstrzyk_3_75_mg_4869.pdf)
- ChPL Eligard** [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Eligard\\_pro\\_i\\_roz\\_do\\_spo\\_roz\\_do\\_wstrzy\\_22\\_5.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Eligard_pro_i_roz_do_spo_roz_do_wstrzy_22_5.pdf)
- ChPL Encorton** [http://leki.urpl.gov.pl/files/24\\_Encorton.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf)
- ChPL Ibuprofen-Pabi** [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_IbuprofenPabi\\_tabl\\_drazow.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_IbuprofenPabi_tabl_drazow.pdf)
- ChPL Jevtana** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jevtana-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jevtana-epar-product-information_pl.pdf)
- ChPL Naproxen Polfarmex** [http://leki.urpl.gov.pl/files/Naproxen\\_Polfarmex\\_tabl\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Naproxen_Polfarmex_tabl_500.pdf)
- ChPL OxyContin** [http://leki.urpl.gov.pl/files/25n\\_OxyContin\\_tabl\\_przedl\\_uwaln.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_OxyContin_tabl_przedl_uwaln.pdf)
- ChPL Pabi-Dexamethason** [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_PabiDexamethason\\_tabl\\_1\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_PabiDexamethason_tabl_1_500.pdf)
- ChPL Prolia** [http://leki.urpl.gov.pl/files/41\\_Prolia.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/41_Prolia.pdf)
- ChPL Refastin** [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Refastin\\_tabl\\_powl\\_100mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Refastin_tabl_powl_100mg.pdf)
- ChPL Reseligo** [http://leki.urpl.gov.pl/files/28\\_Reseligo\\_10\\_8mg\\_implant.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Reseligo_10_8mg_implant.pdf)
- ChPL Targin** [http://leki.urpl.gov.pl/files/33\\_Targin\\_x4.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/33_Targin_x4.pdf)
- ChPL Transtec** [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Transtec\\_sys\\_trans\\_20\\_30\\_40.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Transtec_sys_trans_20_30_40.pdf)



<b>ChPL Zomikos</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Zomikos_4mg5ml_konc.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Zomikos_4mg5ml_konc.pdf</a>
<b>De Bono 2019</b>	de Bono JS, Fizazi K, Saad F <i>et al.</i> Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from 4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. <i>Ann Oncol</i> 2019;30 (Suppl_5):v325-v355.
<b>EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 2020</b>	Mottet N., Cornford P., van den Bergh RCN., Briers E., De Santis M., Fanti S., Gillessen S., Grummet J., Henry AM., Lam TB., Mason MD., van der Kwast TH., van der Poel HG., Rouvière O., Schoots IG, Tilki D., Wiegel T. Guidelines Associates: Van den Broeck T., Cumberbatch M., Fossati N., Gandaglia G., Grivas N., Lardas M., Liew M., Moris L., Oprea-Lager DE., Willemsse PPM. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer.
<b>EMA 2011</b>	European Medicines Agency. Jevtana. Summary of product characteristics. March 2011. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jevtana-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jevtana-epar-product-information_en.pdf</a> .
<b>EMA 2020</b>	European Medicines Agency <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a>
<b>EPAR 2020</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a>
<b>ESMO 2020</b>	Parker C., Castro E., Fizazi K., Heidenreich A., Ost P., Procopio G., Tombal B., Gillessen S., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2020;31(9):1119-1134.
<b>FDA 2018</b>	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018.
<b>FDA 2010</b>	Food and Drug Administration. JEVTANA (cabazitaxel) injection. 2010. Available from: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf</a> .
<b>HAS 2021</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264984/fr/lynparza-olaparib-prostate">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264984/fr/lynparza-olaparib-prostate</a>
<b>Hechmati 2012</b>	Hechmati G, Arellano J, Haynes I <i>et al.</i> Impact of bone metastases on quality of life in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) at high risk for developing bone metastases. <i>Value in health</i> 2012;15:A277-A575.
<b>Ivanescu 2014</b>	Ivanescu C, Longworth L, Skaltsa K <i>et al.</i> Mapping Fact-P To EQ-5D In Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MCRPC): Performance Of A Previously Developed Algorithm When Applied On A Sample With A Different Disease Stage. <i>Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> 2014;17:A567-A567.
<b>Jastrzębski</b>	Jastrzębski T. Rak prostaty (rak gruczołu krokowego). <a href="https://www.onkonet.pl/dp_nump_rakprostaty.php">https://www.onkonet.pl/dp_nump_rakprostaty.php</a> , ostatni dostęp: 2020.11.18
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia. Dane statystyczne. Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (C61). <a href="http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/">http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/</a> , ostatni dostęp: 2020.11.18
<b>KRN GK</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. O nowotworach. Baza wiedzy. Gruczoł krokowy. <a href="http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/">http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/</a> , ostatni dostęp: 2020.11.18
<b>Mateo 2020</b>	Mateo J, Porta N, Bianchini D <i>et al.</i> Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2020;21:162-74.
<b>Nakazawa 2017</b>	Nakazawa M, Paller C, Kyprianou N. Mechanisms of therapeutic resistance in prostate cancer. <i>Curr Oncol Rep</i> 2017;19:13.

- NCCN 2021** Mohler JL., Antonarakis ES., Armstrong AJ., D'Amico AV., Davis BJ., Dorff T., Eastham JA., Enke CA., Farrington TA., Higano CS., Horwitz EM., Hurwitz M., Ippolito JE., Kane CJ., Kuettel MR., Lang JM., McKenney J., Netto G., Penson DF., Plimack ER., Pow-Sang JM., Pugh TJ., Richey S., Roach III M., Rosenfeld S., Schaeffer E., Shabsigh A., Small EJ., Spratt DE., Srinivas S., Tward J., Shead DA, Freedman-Cass DA. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, Version 2.2019. JNCCN. 2019;17(5):479-505.
- NCCN 2016** Mohler JL., Armstrong AJ., Bahnson RR, D'Amico AV., Davis BJ., Eastham JA., Enke CA., Farrington TA., Higano CS., Horwitz EM., Hurwitz M., Kane CJ, Kawachi MH., Kuettel M., Lee RJ., Meeks JJ., Penson DF., Plimack ER., Pow-Sang JM, Raben D., Richey S., Roach III M., Rosenfeld S., Schaeffer E., Skolarus TA., Small EJ., Sonpavde G., Srinivas S., Strobe SA., Tward J., Shead DA, Freedman-Cass DA Prostate Cancer, Version 1.2016 Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2016;14(1):19-30
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Treating hormone-relapsed metastatic prostate cancer.
- NICE 2021** <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10584/documents/129>
- Obwieszczenie MZ** Ministerstwo Zdrowia. 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. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r>, ostatni dostęp: 2020.11.19
- Page 2019** Page EC, Bancroft EK, Brook MN *et al.* Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol* 2019;76:831-842.
- Petrylak 2004** Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH *et al.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
- PTOK 2013** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Borówka A, Fijuht J, Potemski P. Rak gruczołu krokowego. 2013
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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.
- Saad 2010** Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2010;4:380-4.
- Stephenson 2007** Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW *et al.* Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-41.
- Stone 2019** Stone L. The IMPACT of BRCA2 in prostate cancer. *Nature Reviews Urology* 2019;16:639
- Swami 2020** Swami U, Sinnott JA, Haaland B *et al.* Overall survival (OS) with docetaxel (D) vs novel hormonal therapy (NHT) with abiraterone (A) or enzalutamide (E) after a prior NHT in patients (Pts) with metastatic prostate cancer (mPC): results from a real-world dataset. *J Clin Oncol* 2020;38:553
- Tannock 2004** Tannock IF, de Wit R, Berry WR *et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.

- Teo 2019** Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of advanced prostate cancer. *Annu Rev Med* 2019;70:479-99.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Wade 2018** Wade CA, Kyprianou N. Profiling Prostate Cancer Therapeutic Resistance. *International Journal of Molecular Sciences* 2018;19:904
- WHO** World Health Organization. Global cancer observatory. <https://gco.iarc.fr/>, ostatni dostęp: 2020.11.18
- Wolff 2012** Wolff J, Donatz V, Klier J *et al.* Quality of life among German Patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value in health* 2012;15:A277-A575.
- Wysocki 2020** Wysocki W. Rak prostaty. *Medycyna Praktyczna*. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/100849,rak-gruczolu-krokowego>, ostatni dostęp: 2020.11.18