



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Octan abirateronu  
we wskazaniach:  
innych niż określone w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia  
refundacją leków zawierających daną substancję  
czynną we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.422.1.15.2024

Data ukończenia: 19 kwietnia 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna (zgodnie z decyzją MZ)

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: (nie dotyczy)

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ABI</b>	octan abirateronu
<b>ADT</b>	terapia deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i> )
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>ECOG</b>	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i> )
<b>IS</b>	Istotność statystyczna
<b>IV</b>	Podanie dożylnie
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite
<b>PFS</b>	Przeżycie bez progresji choroby
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b> .....	<b>6</b>
<b>3. Problem zdrowotny</b> .....	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny .....	7
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej .....	11
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne</b> .....	<b>13</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii .....	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	14
4.3. Alternatywne technologie medyczne .....	15
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych</b> .....	<b>16</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii</b> .....	<b>19</b>
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	24
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych</b> .....	<b>25</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	25
7.2. <b>Opis badań włączonych do analizy</b> .....	<b>25</b>
7.2.1. Komentarz do analizy klinicznej.....	33
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	33
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców</b> .....	<b>35</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	35
8.2. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego .....	36
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>39</b>
<b>10. Źródła</b> .....	<b>44</b>
<b>11. Załączniki</b> .....	<b>46</b>
11.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych.....	46
11.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	47

# 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT  
i znak pisma zlecającego

21.03.2024  
PLR2.4504.804.2023.MK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

abirateronum we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej (wskazanie off-label), w ramach katalogu chemioterapii, załącznik C.87.b. OCTAN ABIRATERONU.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)  
realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- octan abirateronu

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną octan abirateronu, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. przedstawiono w załączniku 11.1 Wykaz refundowanych technologii medycznych.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 21.03.2024 r. znak PLR2.4504.804.2023.MK (data wpływu do AOTMiT: 22.03.2024 r.) na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania abirateronu we wskazaniu pozarejestacyjnym:

*leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej (wskazanie off-label), w ramach katalogu chemioterapii, załącznik C.87.b. OCTAN ABIRATERONU.*

Jednocześnie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, MZ zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie ww. substancji czynnej w powyższym wskazaniu pozarejestacyjnym, w terminie wynikającym z ustawy o refundacji.

W załączeniu do zlecenia MZ przekazany został projekt Załącznika C.87.b. uwzględniający proponowane wskazania pozarejestacyjne dla octanu abirateronu (off-label) tj.: *nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku: (...) albo*

- *leczenia dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej oraz obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/+), lub*
- *nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/-) i przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml, lub*
- *nawrót choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych – octan abirateronu należy stosować przez pierwsze 2 lata uzupełniającej ADT.*

*Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).*

W związku ze zgłoszonymi wątpliwościami w zakresie interpretacji treści wskazań pozarejestacyjnych dla octanu abirateronu przekazanych wraz ze zleceniem MZ, pismem z dnia 19 kwietnia 2024 r. znak PLR2.4504.804.2023.MK.2 doprecyzował, iż zakres wskazań pozarejestacyjnych w przekazanym zleceniu dotyczy:

*„leczenia dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których:*

- a) występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/+), lub*
- b) nie występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/-), ale występują przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml lub*
- c) wystąpił nawrót choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych”.*

W piśmie MZ ponadto doprecyzowano, iż zapis o 2-letnim leczeniu odnosi się do podpunktów "a" i "b". W przypadku podpunktu "c" (nawrót choroby) octan abirateronu należy stosować do wystąpienia progresji choroby lub nieskuteczności leczenia. Wyjaśniono też, iż wskazanie jest dedykowane dla dorosłych pacjentów, mających stosować octan abirateronu w skojarzeniu z ADT.

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### ICD-10: C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

###### Definicja

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Rak powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wieloogniskowo. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządu, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Źródło: OT.423.1.1.2024, OT.4221.52.2022

###### Etiologia i patogeneza

Do czynników ryzyka zalicza się wiek oraz predyspozycję genetyczną – ryzyko zachorowania jest 2 razy większe, jeśli chorował krewny 1. stopnia, i 5–11 razy większe, gdy chorowało  $\geq 2$  krewnych 1. stopnia. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest znana, a w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na  $<10\%$ .

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić objawy związane z obecnością przerzutów (zwykle ból kostny).

Podczas badania palcem per rectum można wykryć guz zlokalizowany w tylnej i bocznych częściach stercza (25–35% guzów nie można wykryć palpacyjnie); typowo wyczuwa się niesymetryczne obszary stwardnień lub guzki (w odróżnieniu od symetrycznego powiększenia i gładkiej powierzchni gruczołu w łagodnym rozroście).

###### Obraz kliniczny

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości typowe dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny). Podczas badania palcem przez odbytnicę można wykryć guz zlokalizowany w tylnej i bocznych częściach stercza (25–35% guzów nie można wykryć palpacyjnie); typowo wyczuwa się niesymetryczne obszary stwardnień lub guzki (w odróżnieniu od symetrycznego powiększenia i gładkiej powierzchni gruczołu w łagodnym rozroście).

###### Ocena zaawansowania

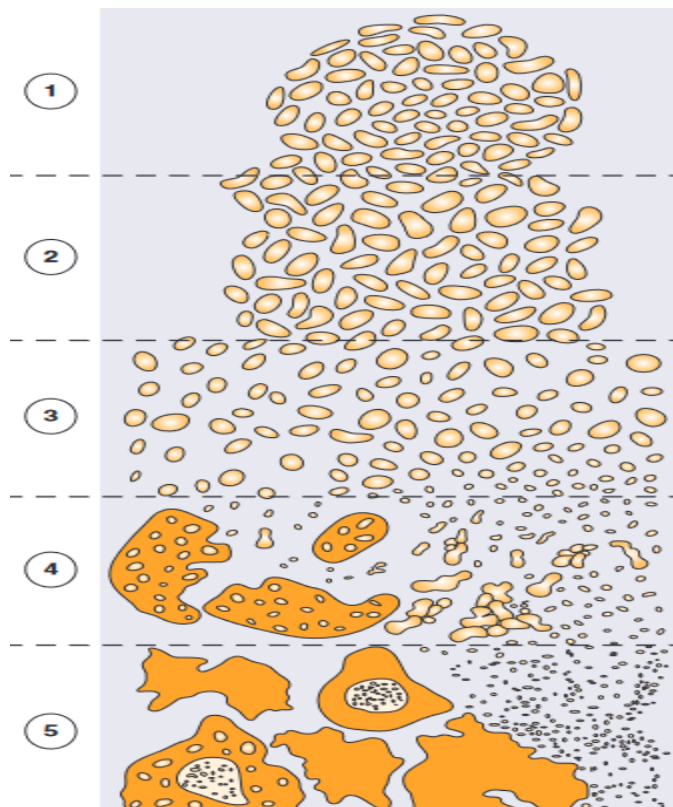
Do oceny zaawansowania choroby stosuje się zróżnicowany aparat diagnostyczny oraz metodyczny. Do pierwszych badań należą – badanie *per rectum* (DRE, ang. *digital rectum examination*), badanie stężenia PSA, oraz badania obrazowe - USG przezodbytnicze (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*), tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MRI). Stosuje się również biopsję oraz badania genetyczne. Do narzędzi metodycznych stosuje się klasyfikację TNM (Clinical Tumour Node Metastasis classification of Prostate Cancer). Poniżej przedstawiono klasyfikację opracowaną w roku 2017 (na podstawie EAU 2022).

Tabela 1. Ocena zaawansowania raka gruczołu krokowego zgodnie z TNM (za EAU 2022)

Cecha T – lokalizacja pierwotna (oceniana wyłącznie badaniem DRE)	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Brak obecności guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie nieuchwytny (niewyczuwalny w badaniu <i>per rectum</i> ):
	T1a – guz stwierdzony przypadkowo w badaniu histologicznym, zajmujący poniżej 5% usuniętej tkanki stercza
	T1b - guz stwierdzony przypadkowo w badaniu histologicznym i zajmujący $> 5\%$ usuniętej tkanki stercza

<b>Cecha T – lokalizacja pierwotna (oceniana wyłącznie badaniem DRE)</b>	
	T1c - guz (niewyczuwalny) rozpoznany na podstawie biopsji igłowej z jednego lub obu płatów gruczołu (np. wykonanej z powodu zwiększonego stężenia PSA)
T2	Guz wyczuwalny i ograniczony do gruczołu krokowego:
	T2a - guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego
	T2b - guz zajmuje więcej niż połowę jednego płata, ale nie zajmuje obu płatów gruczołu krokowego
	T2c - guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego
T3	Guz przekracza torebkę gruczołu krokowego:
	T3a - guz przekracza torebkę gruczołu krokowego (po jednej lub obu stronach)
	T3b - guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)
T4	Guz jest związany lub nacieka sąsiednie struktury inne niż pęcherzyki nasienne (np. zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnica, pęcherz moczowy, mięśnie dźwigacze i/lub ściana miednicy)
<b>Cecha N – zajęcie lokalnych węzłów chłonnych</b>	
NX	Nie oceniano regionalnych węzłów chłonnych (nie pobierano wycinków z regionalnych węzłów chłonnych do badania histopatologicznego)
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (w badaniu histopatologicznym)
N1	Stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
<b>Cecha M – przerzuty odległe*</b>	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych:
	M1a – w pozaregionalnych węzłach chłonnych
	M1b – w kościach
	M1c – w innych lokalizacjach
* W przypadku obecności więcej niż jednego przerzutu odległego należy zastosować najbardziej zaawansowaną kategorię – gdzie M1c jest kategorią najbardziej zaawansowaną.	





Rysunek 1. Zmodyfikowany system oceny Gleasona - podział ze względu na zróżnicowanie komórek (Nelson 2020)

Do oceny stopnia zaawansowania stosuje się również 5-ciostopniową skalę Gleasona (GS) zmodyfikowaną w 2014 roku przez ISUP (ang. *International Society of Urological Pathology*). Skala opiera się na ocenie struktury histologicznej nowotworu – wynik oceny powstaje poprzez zsumowanie dwóch najczęściej pojawiających się grup komórek zgodnie z ich stopniem zróżnicowania – 1 (najmniejszy stopień zróżnicowania) do 5 (najwyższy stopień, słabe zróżnicowanie). Na rys. 1 przedstawiono graficznie zróżnicowanie komórek oraz ich podział na grupy. Wynik w skali Gleasona przelicza się na skalę ISUP w sposób przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 2. Stopień zaawansowania w skali Gleasona i ISUP - rosnące wartości wskazują na wyższe zaawansowanie choroby (za EAU 2022)

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

Źródło OT.423.0.12.2023, OT.4221.52.2022

### Klasyfikacja

Po ustaleniu zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem badań dodatkowych można wyróżnić następujące grupy:

- *dużego ryzyka* – PSA >20 ng/ml, ocena w skali Gleasona >8 pkt., zaawansowanie kliniczne T2c/T3 (naciek obejmuje oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu);
- *małego ryzyka* – PSA <10 ng/ml, ocena w skali Gleasona <6 pkt., zaawansowanie kliniczne T1c lub T2a (naciek zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata);
- *pośredniego ryzyka* – pozostali chorzy.

Źródło: OT.423.1.1.2024

## Leczenie

Wybór metody leczenia uzależniony jest od zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego i wieku chorego. W grupie chorych o małym ryzyku jest możliwa sama aktywna obserwacja; podjęcie leczenia odracza się do czasu stwierdzenia progresji biochemicznej lub klinicznej. Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego, przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego  $\geq 10$  lat.

U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia radykalnego dopuszcza się aktywną obserwację z opóźnioną hormonoterapią.

Leczenie systemowe

### 1. Leczenie hormonalne

Stanowi podstawową metodę leczenia zachowawczego raka gruczołu krokowego. Ma na celu wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego. Hormonoterapia bywa stosowana przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenia skuteczności tych metod, ale na ogół jest to metoda stosowana u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny.

Najprostszą formą hormonoterapii, skuteczną i obciążoną stosunkowo małym ryzykiem powikłań, jest wycięcie jąder. Wielu chorych jednak jej nie akceptuje. Alternatywę stanowi tzw. supresja farmakologiczna czynności hormonalnej za pomocą analogów GnRH (goserelina, buserelina, leuprorelina, tryptorelina), które zaburzają działanie osi hormonalnej podwzgórze–przysadka–jądra. Stałe stosowanie tych leków prowadzi po przejściowym, kilkudniowym wzroście stężenia testosteronu (co może nasilić w pierwszych dniach terapii dolegliwości chorego), do jego obniżenia do poziomu kastracyjnego.

W określonych sytuacjach (dynamiczny przebieg i występowanie objawów u chorych z masywnymi przerzutami) stosuje się też całkowitą blokadę androgenową, kojarząc analogi GnRH z antyandrogenami (flutamid, bicalutamid, octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu), które blokują działanie androgenów pochodzenia nadnerczowego. Leczenie to prowadzi u prawie wszystkich chorych do przejściowej poprawy klinicznej.

Hormonoterapię u chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego należy kojarzyć z chemioterapią docetakselem w pierwszej linii leczenia (warunek – nie ma przeciwwskazań do chemioterapii). Wyniki ostatnio opublikowanych badań wskazują na większą wartość skojarzonego leczenia antyandrogenowego (kastrowanie w połączeniu ze stosowaniem abirateronu).

U niektórych chorych z wolnym przebiegiem choroby (gdy jedynym objawem jest zwiększone stężenie PSA we krwi) stosuje się tzw. opóźnioną hormonoterapię, rozpoczynaną dopiero z chwilą wyraźnej progresji choroby. Celem tego postępowania jest uniknięcie działań niepożądanych leczenia i zachowanie dobrej jakości życia.

Nie powinno się natomiast opóźniać leczenia u chorych z przerzutami do kości, aby nie dopuścić do złamań patologicznych. Po uzyskaniu dobrego wyniku hormonoterapię można przerwać (u chorych bez przerzutów w kościach) i wznowić w razie progresji choroby. Ta metoda przerywanej blokady androgenowej może opóźnić wystąpienie hormonooporności.

U części chorych stosuje się wyłącznie monoterapię antyandrogenem z dobrym efektem paliatywnym i małą liczbą działań niepożądanych.

W przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie hormonoterapii można zastosować inny antyandrogen. Wrazie kolejnej progresji odstawia się lek hormonalny, co może wywołać kilkumiesięczną tzw. remisję z odstawienia.

### 2. Inne metody

U chorych w dobrym stanie ogólnym z opornością na kastrację można zastosować chemioterapię (samą lub w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym). Inne opcje leczenia chorych na raka stercza z przerzutami opornego na kastrację to abirateroni, enzalutamid, darolutamid i apalutamid. U chorych z rozsiewem w kościach stosuje się bisfosfoniary. Dobry efekt paliatywny przynosi także napromienianie ognisk przerzutowych w kościach. U chorych z rozległymi przerzutami do kości i dolegliwościami bólowymi znajduje zastosowanie systemowe podanie izotopu radioaktywnego. Chorzy powinni również otrzymywać właściwe leczenie przeciwbólowe.

Źródło: OT.423.1.45.2023

## Epidemiologia

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 roku liczba zachorowań w Polsce na nowotwór gruczołu krokowego (C61) wyniosła 14 600, natomiast liczba zgonów wyniosła 5 748, zaobserwowano wtedy spadek liczby zachorowań względem lat wcześniejszych najprawdopodobniej spowodowany pandemią koronawirusa SARS-CoV-2. W 2021 roku odnotowano odpowiednio 17 832 zachorowania i 5 458 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego (ICD:10: C61).

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (dostęp:02.04.2024 r.)

## Rokowanie

*Przeżycie chorych na raka prostaty zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata. Główną determinantą mediany przeżycia pacjentów z mHSPC jest stadium choroby w momencie wykrycia (głównie obciążenie chorobą przerzutową) i obecność niekorzystnych czynników ryzyka. Zgodnie z przytoczonym źródłem, mediana czasu przeżycia znajduje się w przedziale 13-72 miesięcy, natomiast jedynie 5% chorych leczonych hormonoterapią ma szansę przeżyć ponad 10 lat.*

Źródło: OT.423.1.1.2024

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Wystąpiono z prośbą do 9 ekspertów klinicznych w celu oszacowania liczebności populacji docelowej – do dnia zakończenia raportu otrzymano jedną odpowiedź od prof. dr hab. n. med. Jakuba Kucharza. Należy podkreślić, że prośba o opinię oraz odpowiedź otrzymana od eksperta dotyczyła wskazań z interpretacją różniącą się od wskazanej w piśmie MZ z dnia 19 kwietnia 2024 r.

Szczegóły odpowiedzi eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3 Oszacowania populacji na podstawie opinii eksperta prof. Jakuba Kucharza**

Populacja	Prof. dr hab. n. med. Jakub Kucharz Zastępca Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego
<b>NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO w przypadku:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenia dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej oraz obecność przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N+/), lub</li> </ul>	200
<ul style="list-style-type: none"> <li>nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/-) i przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml, lub</li> </ul>	300
<ul style="list-style-type: none"> <li>nawrót choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych octanem abirateronu należy stosować przez pierwsze 2 lata uzupełniającej ADT.</li> </ul> <p>Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).</p>	100

## Dane NFZ

Poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby osób z rozpoznaniem ICD-10: C61 oraz liczby osób z rozpoznaniem ICD-61 leczonych za pomocą ADT i kosztów ponoszonych przez NFZ na finansowanie ADT. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 w latach 2018-2022 wg danych NFZ**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba dorosłych mężczyzn z rozpoznaniem ICD-10 C61	132 501	142 640	143 695	150 362	150 405
Liczba pacjentów pediatrycznych (chłopców) z rozpoznaniem ICD-10 C61	24	19	14	12	7
Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61	132 524	142 659	143 709	150 374	150 412

Należy zwrócić uwagę, że jeden pacjent w ciągu roku sprawozdawczego ma przypisane dwie wartości wieku, co związane jest z metodyką określenia wieku pacjenta w bazie danych na podstawie daty urodzenia, numeru PESEL i daty realizacji recepty. W związku z powyższym pacjent z datą urodzin przypadającą na dzień 23 marca w przypadku sprawozdania realizacji recepty przed tą datą będzie miał wiek 17 lat, po tej dacie w tym samym roku sprawozdawczym pacjent będzie miał przypisany wiek 18 lat.

**Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi ADT oraz koszt ich refundacji w latach 2018-2022 wg danych NFZ**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej - DEGARELIXUM	1 321	1 677	1 883	2 080	2 413
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej - GOSERELINUM	13 515	16 275	16 327	16 552	14 197
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej - LEUPRORELINUM	25 221	23 290	22 005	22 553	27 154
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej - TRIPTORELINUM	21 974	22 429	21 408	21 566	19 358
Koszt refundacji u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej – DEGARELIXUM [mln PLN]	5,43	6,13	7,64	8,48	10,41
Koszt refundacji u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej – GOSERELINUM [mln PLN]	19,29	23,72	24,65	24,56	22,15
Koszt refundacji u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej – LEUPRORELINUM [mln PLN]	46,17	42,25	39,80	37,77	47,07
Koszt refundacji u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 leczonych za pomocą substancji czynnej – TRIPTORELINUM [mln PLN]	36,43	37,07	35,35	35,01	32,80
Suma koszt refundacji ADT u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 [mln PLN]	107,32	109,18	107,43	105,82	112,43

W tabeli pominięto dane refundacyjne dla LEUPRORELINI ACETAS (w 2018 roku liczba pacjentów leczonych wyniosła 51; wartość refundacji wyniosła 94,3 tys. PLN).

Źródło: OT.423.0.12.2023

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną octan abirateronu. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowanych jest 13 produktów leczniczych, z których 2 posiadają po 2 prezentacje różniące się dawką.

**Tabela 6. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną octan abirateronu na przykładzie produktu leczniczego Zytiga**

<b>Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna</b>	L02BX03, Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne
<b>Substancja czynna</b>	octan abirateronu
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Dawkowanie</b>	<p><i>Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron.</i></p> <p><i>Dawkowanie prednizonu lub prednizolonu</i></p> <p><i>W leczeniu mHSPC produkt leczniczy ZYTIGA stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.</i></p> <p><i>W leczeniu mCRPC produkt leczniczy ZYTIGA stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.</i></p> <p><i>U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami gonadoliberyny (ang. luteinising hormone releasing hormone, LHRH).</i></p>
<b>Wskazanie zarejestrowane</b>	<p><i>Produkt leczniczy ZYTIGA jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>• leczenia nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (ang. metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. Androgen Deprivation Therapy, ADT),</i></li> <li><i>• leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie,</i></li> <li><i>• leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</i></li> </ul>
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	Nie dotyczy
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<p>We wskazaniach pozarejestacyjnych:</p> <p>nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenia dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej oraz obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/+), lub</li> <li>• nieobecności przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/-) i przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml, lub</li> <li>• z nawrotem choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych – octan abirateronu należy stosować przez pierwsze 2 lata uzupełniającej ADT,</li> </ul>

<p><b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b></p>	<p>Octan abirateronu jest zamieniany <i>in vivo</i> do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17<math>\alpha</math>-hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17<math>\alpha</math>-hydroksylacji i rozzerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.</p> <p>Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).</p>
<p><b>Dopuszczenie do obrotu</b></p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 września 2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016 r.</p>

Źródło: ChPL Zytiga

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Octan abirateronu nie był dotychczas oceniany przez AOTMiT we wnioskowanych wskazaniach. We wskazaniach pozarejestacyjnych octan abirateronu podlegał ocenie AOTMiT w 2023 r., we wskazaniu: *leczenie dorosłych pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel, albo leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT  $\leq$  10 mies.), zlecenie nr 152/2022<sup>1</sup> w BIP AOTMiT. Rada Przejrzystości (opinia Rady Przejrzystości nr 11/2023 z dnia 30 stycznia 2023 r.) uznała za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną octan abirateronu we wskazaniu pozarejestacyjnym: *leczenie dorosłych pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.XX.a, w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel.**

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną octan abirateronu w wskazaniu pozarejestacyjnym: *leczenie dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT  $\leq$  10 mies.).* Jako główne przesłanki decyzji podano, iż *dane z badania randomizowanego i wytyczne towarzyszą naukowych wspierają stosowanie octanu abirateronu u pacjentów na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Nie odnaleziono przekonujących danych wspierających stosowanie octanu abirateronu u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Wytyczne europejskie rekomendują w tym ostatnim wskazaniu darolutamid, enzalutamid lub apalutamid. Wprowadzenie tej technologii pozwala na prawdopodobne oszczędności w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego w 2 ocenianych wskazaniach.*

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7990-152-2022-zlc>

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Wnioskowana populacja pacjentów obejmuje leczenie dorosłych chorych na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których:

- a) występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/+) lub
- b) nie występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/-), ale występują przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml lub
- c) wystąpił nawrót choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych,

nieleczonych wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

Według stanowiska prof. dr. hab. n. med. Jakuba Kucharza, alternatywną technologią medyczną jest ADT.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.<sup>2</sup>, w raku gruczołu krokowego, u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej i/lub po prostatektomii obecnie refundowane są leki zawierające następujące substancje czynne:

- a) w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C61 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie): bicalutamidum, docetaxelum.
- b) w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
  - goserelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
  - leuprorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
  - triptorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
  - degarelixum (zakres wskazań: Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego, odpłatność: ryczałt);
  - relugolixum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe – zaawansowana postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego u pacjentów dorosłych, odpłatność: bezpłatny do limitu);
  - flutamid (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe, odpłatność: bezpłatny do limitu).

<sup>2</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych>

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o opinie do 9 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano opinię od prof. dr hab. n. med. Jakuba Kucharza, Zastępcy Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Należy podkreślić, że prośba o opinię oraz odpowiedź otrzymana od eksperta dotyczyła wskazań z interpretacją różniącą się od wskazanej w piśmie MZ z dnia 19 kwietnia 2024 r.

Szczegóły dotyczące opinii przedstawiono poniżej.

**Tabela 7 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jakub Kucharz Zastępca Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego	
Technologie opcjonalne	We wszystkich omawianych wskazaniach ekspert jako terapię opcjonalną i jednocześnie najtańszą wskazał ADT, jednocześnie dodając, że leczenie ADT będzie kontynuowane jako element leczenia.	
Jakie dawkowanie i częstotliwość podania zaproponowałyby Państwo dla octanu abirateronu stosowanego w wymienionych powyżej wskazaniach? Proszę o wskazanie źródeł przyjętych założeń.	<i>Standardowe dawkowanie octanu abirateronu tj. 1000 mg 1x/d</i>	
	Wskazanie	Średni czas stosowania
	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO w przypadku leczenia dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej oraz obecność przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/+)	24 miesiące
	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO w przypadku nieobecności przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/-) i przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml	24 miesiące
NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO w przypadku nawrotu choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych octanem abirateronu należy stosować przez pierwsze 2 lata uzupełniającej ADT	Do progresji choroby, w przypadku zastosowania radioterapii przez 24 miesiące	
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Nie dostrzegam</i>	
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nie dostrzegam</i>	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie</i>	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie</i>	
Czy Państwa zdaniem zapis dotyczący poniższego wskazania jest prawidłowy, czy też proponują Państwo inny:	<i>W przypadku dyskwalifikacji od radioterapii leczenie należy prowadzić do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</i>	



<b>Ekspert</b>	<b>Prof. dr hab. n. med. Jakub Kucharz Zastępca Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego</b>
Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku nawrotu choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych octanem abirateronu należy stosować przez pierwsze 2 lata uzupełniającej ADT	

Ponadto prof. Jakub Kucharz oszacował prognozowaną populację wynikającą z dodania wskazań pozarejestacyjnych do załącznika C.87.b oraz zaopiniował pozytywnie propozycję dotyczącą rozszerzenia wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją. Należy podkreślić, że prośba o opinię oraz odpowiedź otrzymana od eksperta dotyczyła wskazań z interpretacją różniącą się od wskazanej w piśmie MZ z dnia 19 kwietnia 2024 r. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8 Stanowisko eksperta klinicznego – zasadność kliniczna proponowanych zmian dotyczących octanu abirateronu (ICD-10: C61) – załącznik C.87.b (off-label)**

Proponowany zapis	Szacowana zmiana procentowa i ilościowa wielkości populacji wynikająca z dodania określonego wskazania do treści załącznika C.87.b	Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? Proszę odnieść się do zapisów <u>obowiązujących wytycznych klinicznych</u> .	Czy znane są Państwu dowody naukowe (m. in. badania RCT), które uzasadniają zastosowanie octanu abirateronu w poszczególnych wskazaniach?
<b>Załącznik C.87.b (off-label)</b> NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO w przypadku:	<b><u>UWAGA:</u> wskazania off-label stanowią nowe wskazania w stosunku do wskazań obecnych w aktualnym C.87.b</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (...) albo</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenia dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej oraz obecność przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N+/), lub</li> </ul>	200	Tak – „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego”, Wysocki P i wsp. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2024;10(1):1-72.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N-/) i przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml, lub</li> </ul>	300	Tak – „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego”, Wysocki P i wsp. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2024;10(1):1-72.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych octanem abirateronu należy stosować przez pierwsze 2 lata uzupełniającej ADT.</li> </ul>	100		<i>Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. Lancet. 2022;399(10323):447-460</i>

<b>Proponowany zapis</b>	<b>Szacowana zmiana procentowa i ilościowa wielkości populacji wynikająca z dodania określonego wskazania do treści załącznika C.87.b</b>	<b>Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie? Proszę odnieść się do zapisów <u>obowiązujących wytycznych klinicznych</u>.</b>	<b>Czy znane są Państwu dowody naukowe (m. in. badania RCT), które uzasadniają zastosowanie octanu abirateronu w poszczególnych wskazaniach?</b>
<p>Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).</p>			

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 03.04.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
  - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
  - American Urological Association, AUA (<https://www.auanet.org/>),
  - European Association of Urology, EAU (<https://uroweb.org/guidelines>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2020-2024.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów wytycznych odnoszących się do leczenia raka gruczołu krokowego bez przerzutów odległych: stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTOK/PTU 2023), zalecenia European Society for Medical Oncology z 2023 r. (ESMO 2023), zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024), konsensus pięciu europejskich towarzystw naukowych (EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG z 2024 r., wytyczne amerykańskie American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline (ASCO 2023) i szwedzkie z 2022 r.

Polskie wytyczne rekomendują skojarzenie ABI+ADT po radioterapii (RT) w grupie pacjentów bardzo wysokiego ryzyka progresji (N+; N- z co najmniej 2 cechami: T3/T4; Gleason 8–10; PSA  $\geq$  40 ng/ml). Również NCCN 2021 zaleca skojarzenie ABI + ADT w grupie pacjentów po RT z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, natomiast u pacjentów bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych jako jedną z opcji wymienia samo ADT.

Także zgodnie z zaleceniami ESMO 2023 pacjenci otrzymujący radykalną RT z powodu choroby bardzo wysokiego ryzyka powinni być poddawani długotrwałej ADT (24-36 miesięcy) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem (24 miesiące).

Z kolei wytyczne szwedzkie z 2022 r. wskazują, że raport z wielośrodkowego badania STAMPEDE wykazał znaczną poprawę całkowitego przeżycia po 2 letnim leczeniu abirateronem z jednoczesnym i adiuwantowym leczeniem agonistami GnRH w podgrupie mężczyzn z chorobą bardzo wysokiego ryzyka: z co najmniej 2 czynnikami ryzyka T3-4, wynikiem w skali Gleasona 8-10 lub PSA > 40 ng/ml, lub przerzutami do węzłów chłonnych.

Natomiast wytyczne EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG z 2024 r. w leczeniu adiuwantowym choroby pN0 i pN1 po radykalnej prostatektomii zalecają jedynie ADT  $\pm$  RT, a przy wznowie terapię hormonalną, natomiast u pacjentów po leczeniu radykalnym z nowotworem M0 i wysokim ryzykiem wznowy biochemicznej zalecają enzalutamid  $\pm$  ADT (wznowa definiowana jako czas podwojenia PSA  $\leq$ 9 miesięcy i poziom PSA  $\geq$ 2 ng/ml powyżej najniższego poziomu po radioterapii lub  $\geq$ 1 ng/ml po radykalnej prostatektomii z/bez radioterapii).

ASCO 2023 u pacjentów z biochemicznie nawrotowym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów po RP i/lub RT zaleca stosowanie ADT, natomiast ADT w połączeniu z abirateronem i prednizonem zalecane jest u pacjentów z niepoddanym kastracji miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. analizowanych wskazań

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<p><b>PTOK/PTU 2023 (Polska)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><u>Radioterapia w leczeniu raka gruczołu krokowego wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka progresji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W grupie chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka należy stosować skojarzenie radioterapii z deprywacją androgenową (ADT), również w przypadku eskalacji dawki w radioterapii, a okres stosowania ADT w zależności od sytuacji klinicznej wynosi od 6 miesięcy (pośrednie ryzyko o niekorzystnych czynnikach rokowniczych) do 18–36 miesięcy (wysokie i bardzo wysokie ryzyko progresji) (I, A).</li> <li>W grupie bardzo wysokiego ryzyka progresji w leczeniu skojarzonym — poza klasycznym schematem ADT + radioterapia — należy rozważyć dodatkowo leczenie z udziałem octanu abirateronu (N+; N– z co najmniej 2 cechami: T3/T4; Gleason 8–10; PSA ≥ 40 ng/ml) (I, A).</li> <li>W grupie chorych pośredniego ryzyka progresji o niekorzystnych czynnikach prognostycznych, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wskazane jest objęcie leczeniem regionalnego układu chłonnego oraz eskalacja dawki z zastosowaniem radioterapii wiązkami zewnętrznymi lub brachyterapii (opcja preferowana), pomimo braku dla powyższych jednoznacznego dowodu na uzyskanie zysku w przeżyciach całkowitych (I, A).</li> </ul> <p><u>Postępowanie u chorych poddawanych radykalnej prostatektomii/radioterapii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zaleca się neoadjuwantowej deprywacji androgenowej przed radykalną prostatektomią (I, A).</li> <li>Nie zaleca się adjuwantowej ADT u chorych na raka prostaty pN0 po RP.</li> <li>U chorych na raka prostaty z cechą pN0 po RT można rozważyć stosowanie adjuwantowej ADT (2–3 lata) (III, B).</li> <li>U chorych na raka prostaty z cechą pN+ po RP należy rozważyć zastosowanie uzupełniającej radioterapii w skojarzeniu z ADT (2–3 lata) (III, B).</li> <li>U chorych na raka prostaty z grupy wysokiego ryzyka nawrotu [N+; N– z co najmniej 2 cechami: T3/T4; Gleason 8–10 (GG ≥ 4); PSA ≥ 40 ng/ml] po radioterapii należy zastosować uzupełniającą terapię hormonalną — ADT + octan abirateronu (I, A).</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją;</p> <p>II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych;</p> <p>III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;</p> <p>IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej;</p> <p>B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej;</p> <p>C – wskazania określone indywidualnie.</p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>NCCN 2024 (USA)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak zewnętrznego źródła</p>	<p><b>Postępowanie w przypadku raka gruczołu krokowego</b></p> <p><u>1) Pacjenci z grupy bardzo niskiego ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oczekiwane przeżycie ≥10 lat: terapia wstępna: aktywny nadzór, w przypadku progresji postępowanie zgodne z następnymi grupami ryzyka</li> <li>oczekiwane przeżycie &lt;10 lat: terapia wstępna: obserwacja.</li> </ul> <p><u>2) Pacjenci z grupy niskiego ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oczekiwane przeżycie ≥10 lat, terapia wstępna: <ul style="list-style-type: none"> <li>aktywny nadzór, w przypadku progresji postępowanie zgodne z następnymi grupami ryzyka</li> <li>RT, w przypadku wznowy postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA</li> <li>radykalna RP: <ul style="list-style-type: none"> <li>terapia uzupełniająca: cechy niepożądane: monitoring (kategoria 1, preferowany) z rozważeniem wczesnej RT przy wykrywalnym i rosnącym PSA lub PSA &gt; 0,1 ng/ml LUB EBRT ± ADT. W przypadku wznowy postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>oczekiwane przeżycie &lt;10L obserwacja a w przypadku progresji postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA.</li> </ul> <p><u>3) Pacjenci z grupy średniego ryzyka*** o korzystnym rokowaniu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oczekiwane przeżycie ≥10 lat, terapia wstępna: <ul style="list-style-type: none"> <li>aktywny nadzór, w przypadku progresji postępowanie zgodne z następnymi grupami ryzyka</li> <li>RT a następnie monitoring. W przypadku wznowy/przetrwałego lub wykrywalnego PSA postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RP + PLND. Terapia uzupełniająca: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cechy niepożądane i brak przerzutów do węzłów chłonnych: monitoring (kategoria 1, preferowany) z rozważeniem wczesnej RT przy wykrywalnym i rosnącym PSA lub PSA &gt; 0,1 ng/ml LUB EBRT ± ADT. Następnie monitoring a w przypadku progresji postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA.</li> <li>○ brak cech niepożądanych i brak przerzutów do węzłów chłonnych: monitoring lub w przypadku progresji postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA.</li> <li>○ przerzuty do węzłów chłonnych: monitoring z rozważeniem wczesnego leczenia przy wykrywalnym i rosnącym PSA lub PSA &gt; 0,1 ng/ml LUB EBRT ± ADT. W przypadku wznowy/przetrwałego lub wykrywalnego PSA postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA</li> </ul> </li> </ul> <p>- oczekiwane przeżycie 5-10 lat, terapia wstępna: RT lub obserwacja a następnie W przypadku wznowy postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA.</p> <p><u>3) Pacjenci z grupy średniego ryzyka** o niekorzystnym rokowaniu</u></p> <p>- oczekiwane przeżycie ≥10 lat, terapia wstępna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RP+PLND. Terapia uzupełniająca: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cechy niepożądane i brak przerzutów do węzłów chłonnych: monitoring (kategoria 1, preferowany) z rozważeniem wczesnej RT przy wykrywalnym i rosnącym PSA lub PSA &gt; 0,1 ng/ml LUB EBRT ± ADT. Następnie monitoring a w przypadku progresji postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA.</li> <li>○ brak cech niepożądanych i brak przerzutów do węzłów chłonnych: monitoring lub w przypadku progresji postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA.</li> <li>○ przerzuty do węzłów chłonnych: monitoring z rozważeniem wczesnego leczenia przy wykrywalnym i rosnącym PSA lub PSA &gt; 0,1 ng/ml LUB EBRT ± ADT. W przypadku wznowy/przetrwałego lub wykrywalnego PSA postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA.</li> </ul> </li> <li>• RT+ADT. W przypadku wznowy/przetrwałego lub wykrywalnego PSA postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA</li> </ul> <p>- oczekiwane przeżycie 5-10 lat, terapia wstępna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RT+ADT. W przypadku wznowy/przetrwałego lub wykrywalnego PSA postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA</li> <li>• obserwacja, w przypadku progresji postępowanie jak u pacjentów po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA.</li> </ul> <p><u>2) Pacjenci z grupy wysokiego* lub bardzo wysokiego ryzyka**</u></p> <p>- oczekiwane przeżycie &gt;5 lat lub nowotwór objawowy, terapia wstępna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RT (radioterapia) + terapia deprywacji androgenów (ADT), (kategoria 1)</li> <li>• <b>RT + ADT + abirateron</b> (tylko pacjenci z grupy bardzo wysokiego ryzyka) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niewykrywalne PSA po RP (radykalna prostatektomia) lub PSA nadir po RT</li> </ul> </li> <li>• RP + PLND (rozwarstwienie węzłów chłonnych miednicy mniejszej), terapia adjuwantowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ działania niepożądane i brak przerzutów do węzłów chłonnych: monitoring (kategoria 1, preferowany) z uwzględnieniem wczesnej RT przy wykrywalnym i rosnącym PSA lub PSA &gt;0,1 ng/ml LUB EBRT (radioterapia wiązkami zewnętrznymi) ± ADT</li> <li>○ brak działań niepożądanych i przerzutów do węzłów chłonnych</li> <li>○ przerzuty do węzłów chłonnych: monitorowanie z uwzględnieniem wczesnego leczenia w przypadku wykrywalnego i rosnącego poziomu PSA lub PSA &gt;0,1 ng/ml LUB ADT ± EBRT</li> </ul> </li> </ul> <p>- oczekiwane przeżycie ≤ 5 lat i nowotwór objawowy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obserwacja</li> <li>• ADT</li> <li>• EBRT</li> </ul> <p><u>2) Pacjenci z regionalną grupą ryzyka (jakikolwiek T lub N1 lub N0)</u></p> <p>- oczekiwane przeżycie &gt;5 lat lub nowotwór objawowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EBRT + ADT + abirateron (preferowany schemat)</b> LUB EBRT + ADT</li> <li>• <b>ADT ± abirateron</b></li> <li>• RP + PLND u wybranych pacjentów a następnie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ działania niepożądane i brak przerzutów do węzłów chłonnych: monitoring (kategoria 1, preferowany) z uwzględnieniem wczesnej RT przy wykrywalnym i rosnącym PSA lub PSA &gt;0,1 ng/ml LUB EBRT ± ADT</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ brak działań niepożądanych i przerzutów do węzłów chłonnych</li> <li>○ przerzuty do węzłów chłonnych: monitorowanie z uwzględnieniem wczesnego leczenia w przypadku wykrywalnego i rosnącego poziomu PSA lub PSA &gt;0,1 ng/ml LUB ADT ± EBRT</li> </ul> <p>- oczekiwane przeżycie ≤ 5 lat i nowotwór objawowy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obserwacja</li> <li>• ADT</li> </ul> <p>1). <u>Pacjenci po RP z przetrwałym lub wykrywalnym PSA</u></p> <p>- oczekiwane przeżycie &gt;5 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót w węzłach chłonnych miednicy: <b>EBRT + ADT ± octan abirateronu</b>.</li> <li>• brak nawrotu w węzłach chłonnych miednicy, bez przerzutów odległych ± nawrót choroby lub brak badań obrazowych: EBRT ± ADT (preferowane) lub monitorowanie</li> </ul> <p>- oczekiwane przeżycie ≤5 lat: obserwacja a w razie progresji leczenie paliatywne, BSC</p> <p>2) <u>Pacjenci po RT lub dodatni wynik badania DRE</u></p> <p>- oczekiwane przeżycie &gt;5 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych: biopsja + monitoring LUB ADT LUB wtórne leczenie miejscowe. W razie progresji do M0 CSPC: monitoring :lub ADT lub enzalutamid + leuprolid</li> <li>• przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych: biopsja + monitoring LUB <b>ADT ± octan abirateronu</b> LUB wtórne leczenie miejscowe + ADT</li> </ul> <p>- oczekiwane przeżycie ≤5 lat: obserwacja, a w razie progresji leczenie paliatywne, BSC.</p> <p>* Brak cech bardzo wysokiego ryzyka i dokładnie jedna cecha wysokiego ryzyka z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cT3a LUB 4 lub 5 w skali Gleasona LUB PSA &gt;20 ng/ml</li> </ul> <p>** co najmniej jeden czynnik ryzyka z wymienionych: cT3b–cT4; 5 w skali Gleasona; 2 lub 3 cechy wysokiego ryzyka; 4 lub 5 stopień nasilenia choroby</p> <p>*** brak cech z grup wysokiego/bardzo wysokiego ryzyka i jedno lub więcej z poniższych:</p> <p>T2b – T2c, nasilenie w stopniu 2-3, PSA 10–20 ng/ml</p> <p><u>Poziom i siła dowodów:</u></p> <p>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji;  2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji;  2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN;  3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji.</p> <p>Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz w stosownych przypadkach, przystępności cenowe.</p> <p>Inne zalecane opcje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej gruntownych danych; lub znacznie mniej przystępne w przypadku podobnych wyników.</p>
<p><b>EAU / EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2024 (USA)</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b>  autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><b>Źródło finansowania:</b>  EAU</p>	<p><b>Wytyczne dot. leczenia raka prostaty</b></p> <p><u>Wytyczne leczenia uzupełniającego choroby pN0 i pN1 po radykalnej prostatektomii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie należy przepisywać adjuwantowej ADT pacjentom z pN0. [siła rekomendacji: silna]</li> <li>• U pacjentów z pN1 po rozszerzonym wycięciu węzłów chłonnych należy omówić trzy opcje postępowania w oparciu o charakterystykę zajęcia węzłów chłonnych: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Należy zaoferować adjuwantową ADT;</li> <li>2. Należy zaoferować adjuwantową ADT z dodatkowym IMRT/VMAT plus IGRT;</li> <li>3. Należy zaproponować obserwację (leczenie wyczekujące) pacjentom po rozszerzonym wycięciu węzłów chłonnych (eLND z ang. extended lymph node dissection) i &lt; 2 węzłach chłonnych oraz PSA &lt;0,1 ng/ml. [siła rekomendacji: słaba]</li> </ol> </li> </ul> <p><u>Wytyczne dotyczące terapii drugiego rzutu po leczeniu z zamiarem wyleczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecenia dotyczące wznowy biochemicznej (BCR) po radykalnej prostatektomii: należy zaoferować terapię hormonalną jako uzupełnienie radioterapii ratunkowej mężczyznom z BCR. [siła rekomendacji: słaba]</li> <li>• Zalecenia dotyczące systemowego leczenia ratunkowego: nie należy oferować terapii deprywacji androgenów pacjentom M0 z czasem podwojenia PSA &gt; 12 miesięcy. [siła rekomendacji: silna]. Pacjentom z nowotworem M0 i wysokim ryzykiem wznowy biochemicznej należy zaproponować enzalutamid ± ADT (BCR definiowana jako czas podwojenia PSA ≤9 miesięcy i poziom PSA ≥2 ng/ml powyżej najniższego poziomu po radioterapii lub ≥1 ng/ml po radykalnej prostatektomii z/bez radioterapii. [siła rekomendacji: silna].</li> </ul> <p><i>Siła każdego zalecenia zależy od równowagi między pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami alternatywnych strategii postępowania, jakością danych naukowych (w tym pewnością szacunków) oraz charakterem i zmiennością wartości i preferencji pacjentów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Siła/poziom dowodów oszacowana na podstawie GRADE.</i>
<p><b>ESMO 2023</b> (Europa) <b>Konflikt interesów:</b> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <b>Źródło finansowania:</b> ESMO</p>	<p><b>Zaktualizowane zalecenia dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego z wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej, uwzględniające intensyfikację leczenia i stosowanie nowych leków ogólnoustrojowych.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia wiązką zewnętrzną (RT) w połączeniu z ADT <b>oraz abirateronem</b> i prednizonem jest zalecana u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego M0 bardzo wysokiego ryzyka (zdefiniowanym jako obecność N1 lub co najmniej dwa czynniki ryzyka spośród T3-T4, PSA &gt;40 ng/ml, wynik w skali Gleasona 8-10) [I, B; nie zatwierdzone przez Europejską Agencję Leków (EMA) lub Agencję Żywności i Leków (FDA) do stosowania w chorobie M0].</li> <li>• Mężczyźni otrzymujący radykalną RT z powodu choroby bardzo wysokiego ryzyka powinni być poddawani długotrwałej ADT (24-36 miesięcy) w skojarzeniu z <b>abirateronem</b> i prednizonem (24 miesiące) [I, B].</li> </ul>
<p><b>ASCO 2023</b> (USA) <b>Konflikt interesów:</b> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <b>Źródło finansowania:</b> ASCO</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą wstępnego postępowania w zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym raku prostaty niepoddanego kastracji (ang. noncastrate)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ADT w połączeniu z abirateronem</b> i prednizonem należy rozważyć u pacjentów z niepoddanym kastracji miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, zamiast kastracji za pomocą monoterapii, ze względu na korzyści związane z przeżyciem wolnym od niepowodzeń według badania STAMPEDE. RT pierwotnego raka była kryterium włączenia do badania STAMPEDE dla pacjentów z nowozdiagnozowanym nowotworem bez przerzutów i bez przerzutów do węzłów chłonnych i zalecana u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą bez przerzutów z przerzutami do węzłów chłonnych. Przeżycie wolne od niepowodzenia (czas do najwcześniejszego wystąpienia niepowodzenia biochemicznego, progresji choroby lub zgonu) było znacznie lepsze u pacjentów z chorobą bez przerzutów leczonych ADT plus abirateron i prednizonem w porównaniu z pacjentami leczonymi samym ADT, mimo że ADT plus abirateron był podawany przez dwa lub mniej lat pacjentom z chorobą bez przerzutów. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna];</li> <li>• Wczesna (natychmiastowa) ADT może być zaproponowana pacjentom, z niepoddanym kastracji rakiem gruczołu krokowego, z miejscowo zaawansowaną chorobą bez przerzutów, którzy nie przeszli wcześniejszego leczenia miejscowego i nie chcą lub nie mogą poddać się RT - w oparciu o dane z jednej metaanalizy dotyczącej niedużej, ale istotnej statystycznie korzyści zarówno pod względem OS, jak i przeżycia swoistego dla nowotworu wśród szerszej populacji pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą bez przerzutów. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: średnia; Siła zalecenia: umiarkowana];</li> <li>• Terapię przerywaną ADT (ang. intermittent ADT, IADT) można zaproponować pacjentom z biochemicznie nawrotowym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów po RP i/lub RT w oparciu o dowody z metaanaliz, wskazujące, że IADT nie jest gorszy od ciągłej ADT w odniesieniu do OS. Jest to dodatkowo poparte dowodami z czterech metaanaliz testujących wyższość IADT. Wznowę biochemiczną niskiego ryzyka po RP definiuje się jako czas podwojenia PSA &gt; 1 rok i wynik wg punktacji Gleasona &lt; 8. Wznowę biochemiczną niskiego ryzyka po radioterapii definiuje się jako odstęp do wznowy biochemicznej &gt; 18 miesięcy i wynik punktacji Gleasona &lt; 8. Nawrót biochemiczny wysokiego ryzyka po RP definiuje się jako czas podwojenia PSA &lt; 1 rok lub patologiczny wynik w skali Gleasona równy 8-10. Nawrót biochemiczny wysokiego ryzyka po radioterapii definiuje się jako odstęp do nawrotu biochemicznego &lt; 18 miesięcy lub kliniczny wynik w skali Gleasona równy 8-10. Pacjentom z biochemicznie niskim ryzykiem nawrotu raka gruczołu krokowego bez przerzutów można zaproponować aktywny nadzór. [Typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody [Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna].</li> </ul>
	<i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: brak informacji.</i>
<p><b>Szwecja 2022</b> <b>Konflikt interesów:</b> zadeklarowano brak konfliktu interesów <b>Źródło finansowania:</b> Vastra Gotalandsregionen</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące raka gruczołu krokowego, pierwotne leczenie choroby bez przerzutów</b> <u>Neoadiuwantowe i adiuwantowe leczenie hormonalne</u> U pacjentów z wynikiem w skali Gleasona 4+3=7 i/lub 2-3 czynnikami definiującymi ryzyko pośrednie (T2b-c, wynik w skali Gleasona 7, PSA 10-20 ng/ml) zalecany jest 6-miesięczny cykl adiuwantowego GnRH i bikalutamidu. Europejskie wytyczne zalecają dodanie 4-6 miesięcy leczenia hormonalnego u wszystkich pacjentów z grupy pośredniego ryzyka. Badania naukowe sugerują natomiast, że korzyść, jeśli w ogóle, może być niewielka. Wszystkim pacjentom z chorobą wysokiego ryzyka zaleca się taki sam 6-miesięczny cykl leczenia hormonalnego, jak pacjentom z chorobą pośredniego ryzyka. Pacjentom z dużym guzem wysokiego ryzyka lub chorobą bardzo wysokiego ryzyka zaleca się dodatkowo adiuwantowe leczenie hormonalne przez 2-3 lata. Europejskie wytyczne zalecają adiuwantowe leczenie agonistą GnRH, ale szwedzkie wytyczne preferują bikalutamid ze względu na jego profil bezpieczeństwa. Raport z wielośrodkowego badania STAMPEDE wykazał znaczną poprawę całkowitego przeżycia po 2 letnim leczeniu abirateronem z jednoczesnym i adiuwantowym leczeniem agonistami GnRH w podgrupie mężczyzn z chorobą bardzo wysokiego ryzyka: z co najmniej 2 czynnikami ryzyka T3-4, wynikiem w skali Gleasona 8-10 lub PSA &gt; 40 ng/ml, lub przerzutami do węzłów chłonnych. Terapia ta jest rekomendowana przez szwedzkie wytyczne.</p>
	<i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: brak informacji.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
--------------------------------	---------------------------

Skróty: ADT – terapia deprywacji androgenów, (ang. Androgen Deprivation Therapy); AR – receptor androgenowy; ARPI – inhibitory szlaku receptora androgenowego; ASCO - American Society of Clinical Oncology; EAU - European Association of Urology; ESMO – European Society for Medical Oncology; mHSPC – wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NHA – leki hormonalne nowej generacji (ang. Novel Hormonal Agents)

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających octan abirateronu w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: abiraterone i zytiga.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 03.04.2024 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania octanu abirateronu we wskazaniach pozarejestacyjnych.



## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat zastosowania octanu abirateronu w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych, przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library.

Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 04.04.2024 roku i zaktualizowano 19.04.2024 r., w związku z pismem MZ z dnia 19 kwietnia 2024 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 11.2 raportu.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Z uwagi na dużą liczbę rekordów, ograniczono wyniki wyszukiwania do przeglądów systematycznych, metaanaliz i badań RCT. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy**

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci dorośli z nowotworem złośliwym gruczołu krokowego w leczeniu w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których: a) występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/+/-) lub b) nie występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/-/-), ale występują przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml lub c) wystąpił nawrót choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych".	-
<b>Interwencja</b>	octan abirateronu	-
<b>Komparator</b>	nie ograniczono	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe związane z przebiegiem choroby	Punkty końcowe z zakresu farmakokinetyki, farmakodynamiki
<b>Typ badań</b>	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, listy do redakcji, badania bez randomizacji
<b>Inne</b>	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

### 7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających wszystkie predefiniowane kryteria włączenia dotyczące populacji docelowej. Z tego względu zdecydowano się na włączenie badań, w których uwzględniona populacja pacjentów nie była w pełni zgodna z definicją populacji obejmującej proponowane wskazania pozarejestacyjne dla abirateronu. W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono:

- badanie STAMPEDE dotyczące porównania ABI + ADT vs ADT ( $\pm$ PLC) - randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II/III, oceniające różne schematy terapeutyczne w leczeniu raka gruczołu krokowego. Badanie zostało zaprojektowane jako 6-ramienna, 5-stopniowa próba kliniczna, w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dla porównania octanu abirateronu + ADT vs ADT u chorych w większości nieleczonych, z przerzutami lub bez. Celem badania było określenie, czy wcześniejsze dodanie octanu abirateronu do długoterminowej terapii ADT może wydłużyć przeżycie całkowite.
- LACOG-0415 – otwarte randomizowane badanie kliniczne II fazy. Pacjenci z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do grupy otrzymującej goserelinę w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem (grupa ADT+ABI), apalutamid (ramię APA) lub apalutamid w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem (ramię APA+ABI).
- badanie Spetsieris 2021 dotyczące porównania ABI + ADT vs ADT - randomizowane, otwarte badanie fazy II, typu crossover, oceniające wpływ dodania ABI do ADT na przeżycie wolne od wzrostu PSA u pacjentów po radykalnej prostatektomii i/lub radioterapii zewnętrznej u pacjentów z pierwotnym gruczolakorakiem prostaty z wznową biochemiczną.

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>STAMPEDE*</b> Attard 2022, James 2017, <a href="#">Źródło</a> finansowania: Cancer Research U.K., Medical Research Council, Astellas Pharma, Clovis, Oncology, Janssen, Novartis, Pfizer i Sanofi Aventis</p>	<p><b>Typ badania:</b> randomizowane, z grupą kontrolną, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy III.</p> <p>W ramach protokołu platformy STAMPEDE równoległe prowadzono kilka porównań. W niniejszym raporcie przedstawiono charakterystykę porównania ABI+ADT vs ADT.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 116 ośrodków w Wielkiej Brytanii i Szwajcarii.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak.</p> <p><b>Interwencja:</b> ABI 1000 mg oraz prednizon 5 mg lub prednizon doustnie raz dziennie w skojarzeniu z ADT (agonista lub antagonistą LHRH lub obustronna orchiektomia).</p> <p>Leczenie podawano do czasu wystąpienia progresji radiologicznej lub z jakiegokolwiek innego powodu wymagającego przerwania leczenia. U pacjentów poddawanych radioterapii radykalnej leczenie podawano minimum 2 lata lub do wystąpienia progresji.</p> <p><b>Komparator:</b> ADT (agonista lub antagonistą LHRH lub obustronna orchiektomia) przez min 2 lata.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> po wdrożeniu poprawki do protokołu, DOC (75 mg/m<sup>2</sup>) dożylnie przez 6 cykli z prednizonem (10 mg) doustnie raz dziennie było dozwolone po rozpoczęciu ADT, ale przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Zezwolono na radioterapię w celu złagodzenia objawów.</p>	<p><b>Najważniejsze kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z histologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem prostaty wcześniej leczeni radykalną operacją lub radioterapią, u których występują nawroty choroby (z PSA <math>\geq</math>4 ng/ml wzrastającym dwukrotnie w czasie krótszym niż 6 miesięcy lub PSA <math>\geq</math>20 ng/ml); lub nowo zdiagnozowani pacjenci wysokiego ryzyka (z potwierdzonym histologicznie gruczolakorakiem gruczołu krokowego w stadium T3/4 N0 M0 z PSA <math>\geq</math>40 ng/ml lub wynikiem Gleasona 8–10, lub potwierdzonym histologicznie gruczolakorakiem gruczołu krokowego w którymkolwiek stadium T N+ M0 lub którymkolwiek stadium T oraz którymkolwiek stadium N M+, lub mnogimi przerzutami do kości z PSA <math>\geq</math>100 ng/ml bez potwierdzenia histologicznego);</li> <li>- stan sprawności WHO 0–2;</li> <li>- normalny poziom testosteronu przed kuracją hormonalną, która rozpoczęła się nie później niż 12 tyg. przed randomizacją;</li> <li>- zamiar leczenia długotrwałą supresją androgenów;</li> <li>- prawidłowa funkcja narządów: układu krwiotwórczego, nerek, wątroby;</li> <li>- pisemne wyrażenie świadomej zgody.</li> </ul> <p><b>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami;</li> <li>- w wywiadzie ekspozycja na terapię hormonalną przez okres &gt;12 miesięcy lub zakończona ekspozycja &lt;12 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>- przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych;</li> <li>- nieprawidłowa funkcja wątroby;</li> <li>- jakakolwiek inna w wywiadzie lub obecna choroba nowotworowa, która w ocenie klinicyisty może zakłócać leczenie lub ocenę w ramach badania;</li> <li>- każda rana w wyniku zabiegu chirurgicznego, która w ocenie klinicyisty może zakłócać lub</li> </ul>	<p><b>I rzędowe punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite;</li> <li>- przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Czas obserwacji:</b> mediana okresu obserwacji: 40 miesięcy,  <b>Hipoteza: superiority</b>  Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, definiowanej w badaniu jako wszyscy chorzy, którzy zostali zrandomizowani do badania.</p>	<p>przewodzą do pogorszenia w zakresie stosowanego leczenia;  - istotna choroba układu krążenia.</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b>  - ABI+ADT: 960;  - ADT: 957.</p> <p>Mediana PSA:  - ABI+ADT: 51 mg/ml;  - ADT: 56 ng/ml.</p> <p>Gleason <math>\geq 8</math>  - ABI+ADT: 74%  - ADT: 75%</p> <p>Nowozdiagnozowani z N-, M-  - ABI+ADT: 26%  - ADT: 27%</p> <p>Nowozdiagnozowani, N+, M-  - ABI+ADT: 19%  - ADT: 20%</p> <p>Nowozdiagnozowani, M+  - ABI+ADT: 48%  - ADT: 50%</p> <p>Uprzednio leczeni M+  - ABI+ADT: 4%  - ADT: 3%</p> <p>Uprzednio leczeni M-  - ABI+ADT: 3%  - ADT: 1%</p> <p>Planowana radioterapia  - ABI+ADT: 41%  - ADT: 41%</p>	
<p><b>LACOG-0415</b>  Werutsky 2019  Maluf 2021  Maluf 2022  NCT02867020</p> <p>Źródło finansowania:  The Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG), Janssen Brasil</p>	<p><b>Typ badania:</b> Otwarte randomizowane kliniczne II fazy badanie</p> <p><b>Hipoteza:</b> brak</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>octan abirateronu (ABI) + ADT (goserelina)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- abirateron podawany w pojedynczej dawce 1000 mg na dobę (4 tabletki 250 mg)</li> <li>- prednizon podawany doustnie w dawce 5 mg dwa razy na dobę</li> <li>- goserelina podawana we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 10,8 mg co 3 miesiące</li> </ul> </li> <li>• <u>octan abirateronu (ABI) + apalutamid (APA)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- abirateron podawany w pojedynczej dawce 1000 mg na dobę (4 tabletki 250 mg)</li> <li>- prednizon podawany doustnie w dawce 5 mg dwa razy na dobę</li> <li>- apalutamid podawany doustnie w pojedynczej</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Wybrane kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologicznie potwierdzony rak prostaty</li> <li>• Pacjenci ze wskazaniem do rozpoczęcia leczenia ADT w jednym z następujących przypadków: <ul style="list-style-type: none"> <li>- nawrót biochemiczny po radykalnym leczeniu I linii (zabieg operacyjny i/lub radioterapia); PSA <math>\geq 4</math> ng/ml i podwojeniem poziomu PSA w czasie krótszym niż 10 miesięcy lub PSA <math>\geq 20</math> ng/ml;</li> <li>- nowo zdiagnozowany rak gruczołu krokowego: miejscowo zaawansowany - N+ M0 (nie kwalifikuje się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii);</li> <li>- nowo rozpoznana choroba z przerzutami: TN, M+</li> </ul> </li> <li>• Pacjent bezobjawowy lub umiarkowanie objawowy w odniesieniu do objawów kostnych, tj. nie wymaga paliatywnej radioterapii lub terapii radionuklidowej;</li> <li>• Wyjściowy poziom PSA &gt; 2ng/dL;</li> <li>• Stan sprawności wg ECOG od 0 do 2.</li> </ul> <p><b>Wybrane kryteria wyłączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruczolakorak prostaty z różnicowaniem neuroendokrynnym lub histologią drobnokomórkową;</li> </ul>	<p><b>I-rzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom PSA wynoszący 0,2 ng/ml w 25. tygodniu.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe												
	<p>dawce 240 mg na dobę (4 tabletki po 60 mg).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>apalutamid (APA)</u> w monoterapii podawany doustnie w pojedynczej dawce 240 mg na dobę (4 tabletki po 60 mg).</li> </ul> <p><b>Czas trwania badania:</b> 25 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nawrót biochemiczny bez dowodów klinicznych lub radiologicznych choroby;</li> <li>• Stosowanie terapii hormonalnej lub chemioterapii przed randomizacją. Wyjątkiem są kursy hormonoterapii miejscowej choroby, które musiały zostać zakończone co najmniej 12 miesięcy wcześniej (terapia adiuwantowa lub neoadiuwantowa).</li> <li>• Wcześniejsza radioterapia guza pierwotnego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub w celu leczenia przerzutów;</li> <li>• Przerzuty do mózgu lub czaszki lub przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych.</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji: N=128</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADT + ABI: n=42</li> <li>• APA: n=42</li> <li>• APA + ABI: n=44</li> </ul> <table border="1" data-bbox="687 775 1125 987"> <thead> <tr> <th data-bbox="687 775 874 864">Poprzednie leczenie</th> <th data-bbox="874 775 1002 864">Ramie ADT + ABI (%)</th> <th data-bbox="1002 775 1125 864">Wszyscy pacjenci</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="687 864 874 909"></td> <td data-bbox="874 864 1002 909">n=42</td> <td data-bbox="1002 864 1125 909">N=128</td> </tr> <tr> <td data-bbox="687 909 874 954">radioterapia</td> <td data-bbox="874 909 1002 954">17 (40,5)</td> <td data-bbox="1002 909 1125 954">47 (36,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="687 954 874 987">prostatektomia</td> <td data-bbox="874 954 1002 987">20 (47,6)</td> <td data-bbox="1002 954 1125 987">55 (43)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Przerzuty do węzłów chłonnych (n/N%):</b>  N0 (brak przerzutów): ADT + ABI: 17/42 (40,5%)  N1 – ADT + ABI: 17/42 (40,5%)  Nx (lub nieznanne) – ADT + ABI: 8/42 (19%)</p>	Poprzednie leczenie	Ramie ADT + ABI (%)	Wszyscy pacjenci		n=42	N=128	radioterapia	17 (40,5)	47 (36,7)	prostatektomia	20 (47,6)	55 (43)	
Poprzednie leczenie	Ramie ADT + ABI (%)	Wszyscy pacjenci													
	n=42	N=128													
radioterapia	17 (40,5)	47 (36,7)													
prostatektomia	20 (47,6)	55 (43)													
<p><b>Spetsieris 2020</b>  Źródło finansowania: Prostate Cancer Foundation, Janssen Research, Koch Center for Applied Biology, and Alexander &amp; Eckstein Labs</p>	<p><b>Typ badania:</b> randomizowane, otwarte badanie fazy II, crossover (po 166 (84%) zdarzeniach I rzędowego punktu końcowego, 138 pacjentów/166 zostało przeniesionych do alternatywnego ramienia: 64 pacjentów z grupy ABI i 74 pacjentów z grupy ADT)</p> <p><b>Hipoteza:</b> brak</p> <p><b>Interwencja:</b> Octan abirateronu w dawce 1000 mg dziennie + prednizon 5 mg dziennie + ADT (agonista LHRH lub degareliks)</p> <p><b>Komparator:</b> ADT (agonista LHRH lub degareliks)</p> <p><b>Okres leczenia:</b> 8 miesięcy</p> <p>Mediana okresu obserwacji w momencie odcięcia danych w październiku 2020 r. wyniosła 64,4 miesiąca.</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsza radykalna prostatektomia i/lub radioterapia zewnętrzna w leczeniu pierwotnym gruczolakoraka prostaty;</li> <li>- wznowa biochemiczna określona przez co najmniej 2 kolejne pomiary PSA (<math>\geq 0,2</math> ng/ml po radykalnej prostatektomii lub nadir PSA <math>\geq 2</math> po wyłącznie radioterapii)</li> <li>- brak przerzutów odległych</li> <li>- poziom testosteronu <math>&gt;150</math> ng/dl.</li> <li>- wcześniejsze ADT dozwolone, jeśli zostało zakończone w czasie przynajmniej 12 miesięcy przed badaniem.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <p>Nie podano</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <p>ABI+ADT: 99  ADT: 98</p> <p><b>Pacjenci po radykalnej prostatektomii (RP):</b></p> <p>ABI+ADT: 94%  ADT: 95%</p> <p><b>EBRT po RP:</b></p> <p>ABI+ADT: 48%  ADT: 50%</p> <p><b>Tylko EBRT:</b></p> <p>ABI+ADT: 6%  ADT: 5%</p> <p><b>Mediana PSA:</b></p>	<p><b>I-rzędowy punkt końcowy</b></p> <p>przeżycie wolne od wzrostu PSA (gdy PSA <math>&lt;1</math> ng/ml)</p>												

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		ABI+ADT: 1,2 ng/ml ADT: 1 ng/ml <b>Gleason <math>\geq</math>8:</b> ABI+ADT: 40% ADT: 48%	

\* opracowano na podstawie raportu AOTMiT nr OT.423.1.45.2023 i publikacji źródłowych

Skróty: ABI – octan abirateronu; ADT - terapia deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy), PSA – swoisty antygen sterczowy (ang. prostate specific antigen); RP – radykalna prostatektomia; RT – radioterapia.

### STAMPEDE (NCT00268476)

Celem badania RCT STAMPEDE było określenie, czy wcześniejsze dodanie octanu abirateronu do długoterminowej terapii ADT może wydłużyć przeżycie całkowite chorych z gruczolakorakiem prostaty po radykalnej prostatektomii lub radioterapii, u których wystąpił nawrót choroby z cechami wysokiego ryzyka (z PSA  $\geq$ 4 ng/ml z czasem podwojenia PSA krótszym niż 6 miesięcy lub PSA  $\geq$ 20 ng/ml, z przerzutami N+ lub M+); lub nowo zdiagnozowani pacjenci z przerzutami, N+, lub lokalnie zaawansowanym rakiem wysokiego ryzyka, przy spełnionych minimum 2 warunkach z poniższych: stadium T3 lub T4, Gleason: 8-10, poziom PSA  $\geq$ 40 ng/ml.

52% pacjentów w badaniu miało przerzutowego raka prostaty, 20% przerzuty do węzłów chłonnych lub nieokreślone w węzłach chłonnych (Nx), bez przerzutów a 28% pacjentów raka prostaty bez przerzutów ogółem. 95% pacjentów miało nowo zdiagnozowanego raka prostaty. Mediana okresu obserwacji wyniosła 40 mies. Planowany odsetek pacjentów stosujących radioterapię wyniósł 41%, natomiast rzeczywisty odsetek wyniósł 39% w grupie otrzymującej ABI+ADT i 40% w grupie stosującej wyłącznie ADT. Radioterapia była obowiązkowa dla pacjentów N(-), bez przerzutów i zalecana u pacjentów N(+), bez przerzutów.

Średni czas leczenia abirateronem wyniósł 23,7 miesiąca u pacjentów, dla których czas trwania został ograniczony w protokole do 2 lat i 33,2 miesiący u pacjentów, którzy mogli kontynuować leczenie do progresji choroby.

W grupie ABI+ADT odnotowano 184 zgonu w porównaniu z 262 zgonami w grupie ADT, różnica w ocenie przeżycia całkowitego była IS (HR=0,63; 95% CI: 0,52, 0,76;  $p<0,001$ ). Także w ocenie 3-letniego przeżycia całkowitego odnotowano IS różnicę na korzyść ABI+ADT vs. ADT (HR= 0,63; 95% CI: 0,52; 0,76;  $p<0,001$ ). Wstępnie zaplanowana analiza podgrupy 1002 pacjentów z chorobą przerzutową obejmowała 368 zgonów, a w przypadku pacjentów bez choroby przerzutowej wyniki były niedojrzałe, objęły łącznie 78 zgonów. Analiza w podgrupach wykazała różnice IS na korzyść ABI+ADT vs. ADT u pacjentów z przerzutami: HR=0,61 (95% CI: 0,49; 0,75). Otrzymana wartość p dla testu interakcji ( $p=0,37$ ) wskazuje, iż statystycznie nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie obecności/braku przerzutów odległych.

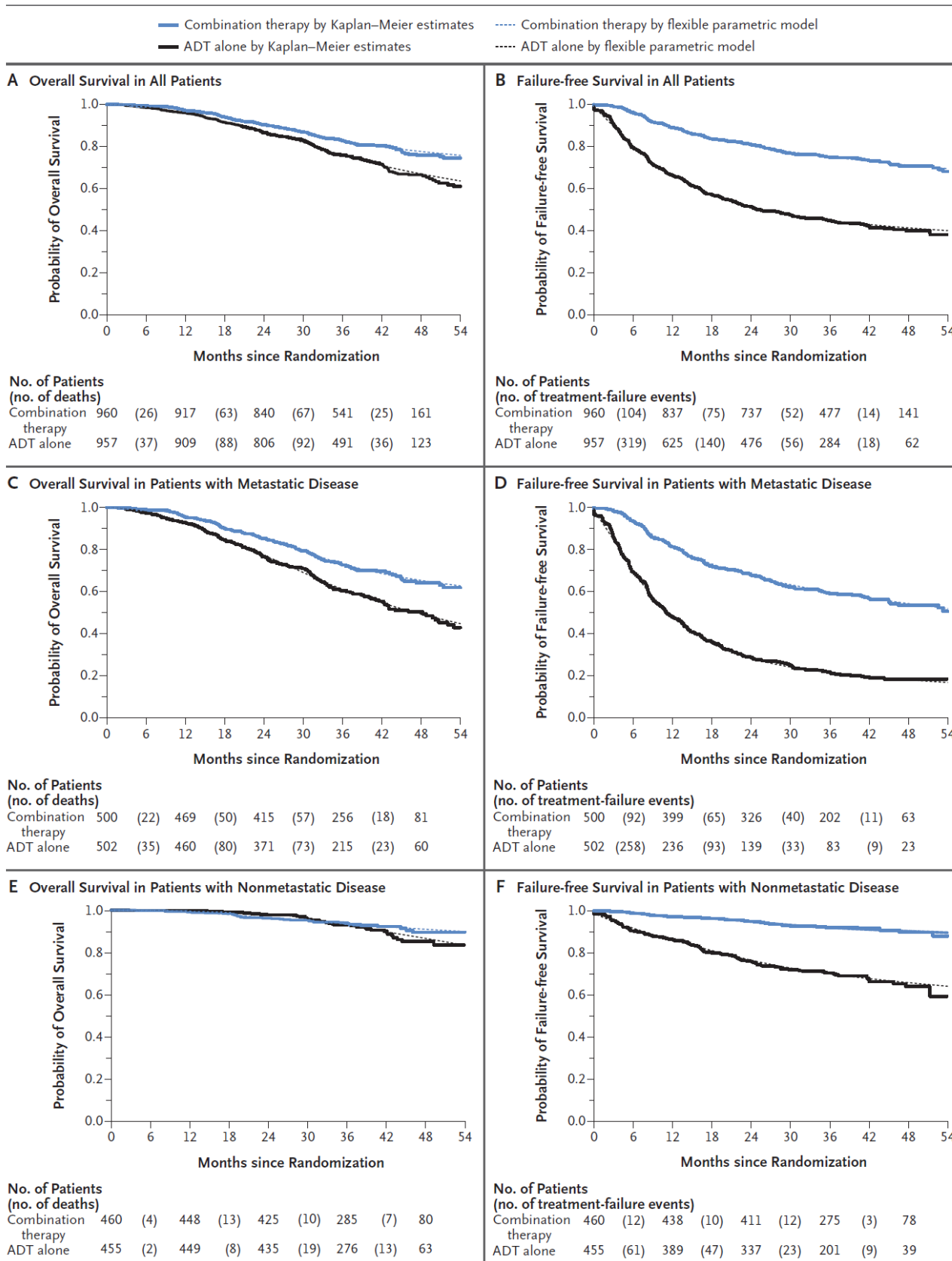
Analiza w podgrupach ze względu na cechę N(+/-) także wykazała różnice IS na korzyść ABI+ADT vs. ADT w ocenie OS, zarówno w podgrupie pacjentów N(-): HR= 0,69 (0,49–0,96) jak i N(+): HR=0,61 (0,48–0,77). W przypadku analizy dla podgrup ze względu na planowaną radioterapię, różnicę IS dla OS wykazano w przypadku podgrupy bez planowanej RT na korzyść pacjentów otrzymujących ABI+ADT vs ADT: HR= 0,63 (0,51–0,77), natomiast w podgrupie pacjentów z planowaną RT nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami (HR= 0,64 (0,38–1,08). Otrzymane wartości p dla testu interakcji dla powyższych podgrup wyniosły  $p<0,05$ .

W całej populacji z badania odnotowano 248 przypadków niepowodzenia leczenia w grupie ABI-ADT w porównaniu z 535 niepowodzeniami leczenia w grupie otrzymującej ADT, różnica była IS (HR=0,29; 95% CI: 0,25; 0,34;  $p<0,001$ ); średni czas przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (zdefiniowanego jako nawrót biochemiczny, progresja lub zgon) wyniósł 43,9 mies. w grupie ABI+ADT i 30,0 mies. w grupie ADT w pierwszych 54 mies. od randomizacji, różnica była IS na korzyść ABI+ADT i wyniosła 13,9 mies. (95% CI, 12,3; 15,4). Także analiza w podgrupach wykazała różnice IS na korzyść ABI+ADT vs ADT zarówno u pacjentów bez przerzutów (HR= 0,21 (95%CI: 0,15; 0,31)), jak i w przypadku podgrupy pacjentów z przerzutami (HR=0,31 (95%CI: 0,26; 0,37)), wartość p dla testu interakcji wyniosła 0,08. Analiza w podgrupach ze względu na cechę N(+/-) także wykazała różnice IS na korzyść ABI+ADT vs. ADT, zarówno w podgrupie pacjentów N(-): HR= 0,26 (0,20–0,35) jak i N(+): HR=0,29 (0,24–0,36), wartość p dla testu interakcji wyniosła 0,35. W przypadku analizy dla podgrup ze względu na planowaną radioterapię, różnicę IS wykazano na korzyść pacjentów otrzymujących ABI+ADT vs ADT także zarówno w przypadku podgrupy z planowaną RT: HR= 0,18 (0,12–0,28), jak i w podgrupie pacjentów bez planowanej RT (0,31 (0,26–0,36), wartość p dla testu interakcji wyniosła 0,02.

Odnotowano 198 zdarzeń (progresji o charakterze radiologicznym lub klinicznym lub śmierci z powodu raka prostaty) w grupie ABI+ADT vs 379 zdarzeń w grupie ADT. 3-letnie przeżycie wolne od progresji wystąpiło u 80% pacjentów w grupie ABI+ADT u i 62% w grupie ADT, różnica była IS na korzyść terapii ABI+ADT (HR=0,40; 95% CI: 0,34; 0,47;  $p<0,001$ ).

Działania niepożądane od 3. do 5. stopnia nasilenia w całej populacji pacjentów badania wystąpiły u 47% pacjentów w grupie ABI+ADT (w tym zdarzenia niepożądane o 5. stopniu nasilenia wystąpiły u 9 pacjentów: 2 przypadki zapalenia płuc, w tym posocznica, 2 przypadki udaru, duszność, infekcja dolnych dróg oddechowych, niewydolność wątroby, krwotok z płuc i infekcja klatki piersiowej) i u 33% pacjentów w grupie otrzymującej wyłącznie ADT (w tym zdarzenia o 5. stopniu nasilenia wystąpiły u 3 pacjentów: 2 przypadki zawału mięśnia sercowego i odoskrzelowe zapalenie płuc).

Ograniczenia badania STAMPEDE: badanie STAMPEDE uwzględnia populację pacjentów szerszą niż wnioskowana. W badaniu uwzględniono głównie pacjentów nowozdiagnozowanych, leczonych radioterapią równoległą z ABI i ADT, ponadto badanie obejmuje nie tylko pacjentów z N+/-, ale także pacjentów z przerzutami odległymi (M+), którzy stanowią około 50% populacji badania. Należy także zaznaczyć, że w badaniu przedstawiono także wyniki dla podgrupy pacjentów bez przerzutów. Ponadto tylko ok. 40% pacjentów w badaniu stosowało równoczesną radioterapię. Jedynie 7% pacjentów otrzymujących ABI+ADT i 4% pacjentów otrzymujących ADT przeszło przed badaniem radykalną operacją lub radioterapię i wystąpił u nich nawrót choroby ((z PSA  $\geq 4$  ng/ml z czasem podwojenia PSA krótszym niż 6 miesięcy lub PSA  $\geq 20$  ng/ml, z przerzutami N+ lub M+). Należy jednak zauważyć, że w badaniu w obu ramionach uwzględniono liczną grupę pacjentów (N=1 917 pacjentów), ponadto przeprowadzono analizy w podgrupach zdefiniowanych w protokole badania.



**Rys. 2** Przeżycie całkowite i przeżycie bez niepowodzenia u pacjentów ogółem i w podgrupach z/bez przerzutów, badanie STAMPEDE.

**LACOG 0415 (NCT 02867020)**

Spośród 128 zrandomizowanych pacjentów (42 z ramienia ADT plus ABI, 42 z ramienia APA i 44 z ramienia APA plus ABI) 120 pacjentów kwalifikowało się do oceny stężenia PSA w 25. tygodniu (41 z grupy ADT plus ABI, 40 z ramienia APA oraz 39 z grupy APA plus ABI); u 17,2% wystąpił nawrót biochemiczny wysokiego ryzyka, u 8,6% choroba była miejscowo zaawansowana, a u 74,2% pacjentów zdiagnozowano przerzuty odległe.

Odsetek pacjentów, u których w 25. tygodniu osiągnięto poziom PSA równy 0,2 ng/ml wyniósł kolejno: 76,5% (95% CI: 59,7%-87,6%) w ramieniu pacjentów przyjmujących octan abirateronu (ABI) i goserelinę (ADT), 60,0% (95%CI: 43,3%-75,1%) w ramieniu pacjentów przyjmujących apalutamid w monoterapii i 79,5% (95%CI: 63,5%-90,7%) wśród pacjentów przyjmujących skojarzenie apalutamidu (APA) i octanu abirateronu (ABI). Analiza subpopulacji pacjentów ze względu na obecność przerzutów wykazała, że wyższy odsetek chorych bez przerzutów osiąga poziom PSA równy 0,2 ng/ml w porównaniu do pacjentów z przerzutami. Odsetek pacjentów, u których w 25. tygodniu osiągnięto poziom PSA równy 0,2 ng/ml bez choroby przerzutowej wyniósł kolejno: 92,3% w ramieniu ADT + ABI, 80,0% w ramieniu APA oraz 87,5% w ramieniu APA plus ABI. Odsetek pacjentów, u których w 25. tygodniu osiągnięto poziom PSA równy 0,2 ng/ml z chorobą przerzutową wyniósł odpowiednio 67,9%, 53,3% i 77,4%.

Progresję radiologiczną odnotowano u dwóch pacjentów (z czego u 1 pacjenta z grupy leczonych octanem abirateronu + ADT i u 1 pacjenta z grupy leczonych apalutamidem w monoterapii). Pacjenci ci charakteryzowali się chorobą przerzutową na początku badania. Autorzy wskazują, że nie zgłoszono zgonów zaznaczając, że dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) są niedojrzałe.

W odniesieniu do zmiany poziomu testosteronu, znaczny wzrost jego poziomu odnotowano w grupie pacjentów leczonych apalutamidem (APA) w monoterapii (wartość początkowa: 434,5 ng/dL (mediana, zakres: 360-532,9 ng/dL; wzrost do 1022 ng/dL (mediana, zakres: 723-1260) w 25. tyg.) oraz znaczny spadek w grupach pacjentów leczonych skojarzeniem octanu abirateronu (ABI) i ADT (wartość początkowa: 424,7 ng/dL (mediana, zakres: 331-469,1 ng/dL) spadek do: 9,0 ng/dL (mediana zakres: 3,6-12 ng/dL w 25. tyg.) oraz skojarzeniem octanu abirateronu i apalutamidu (wartość początkowa: 413 ng/dL (mediana, zakres: 312,4-518), spadek do 30,4 ng/dL (mediana, zakres: 9-139 ng/dL) w 25. tyg. Odsetek pacjentów z poziomem testosteronu <50 ng/dl (poziom kastracji) w 25. tygodniu wyniósł 97,5% (n=40) w grupie ADT + ABI i 64% (n=25) w grupie APA + ABI. U wszystkich pacjentów w ramieniu APA poziom testosteronu wynosił >50 ng/dl.

AE o dowolnej przyczynie wystąpiły u 92,9% pacjentów w ramieniu ADT + ABI, 92,9% w ramieniu APA i 95,5% w ramieniu APA + ABI. Działania niepożądane stopnia 3 do 4 zaobserwowano odpowiednio u 31,0%, 21,4% i 36,4% pacjentów z poszczególnych grup. TRAE wszystkich stopni były obserwowane u 71,4% w grupie ADT + ABI, 81,0% w grupie pacjentów leczonych APA i 81,8% w ramieniu APA + ABI.

Zmniejszenie dawki octanu abirateronu było konieczne u dwóch pacjentów w ramieniu ADT + ABI.

Dziwięciu pacjentów przerwało leczenie przed 25 tygodniem badania – u 6 z nich z powodu toksyczności (ADT + ABI: z powodu wystąpienia udaru; w grupie leczonych APA: odnotowano 1 przypadek wysypki 3. stopnia, natomiast w ramieniu APA+ABI odnotowano: 1 przypadek wysypki 3. stopnia, 1 przypadek ostrej niewydolności nerek, 1 przypadek nadciśnienia 3. stopnia, 1 przypadek wysypki/świądu 3. stopnia i 1 przypadek świądu 3. stopnia).

W ocenie jakości życia ogólny średni wynik FACT-P pozostawał niezmienny przez 25 tygodni leczenia w każdym ramieniu leczenia. Nie stwierdzono również istotnych różnic pomiędzy trzema ramionami badania w zakresie jakości życia.

**Wyniki po 2 latach obserwacji<sup>3</sup>**

Po 25. tygodniach leczenie kontynuowało 110 pacjentów. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) wyniosła 24,0 miesiące (95% CI: 23,3–24,0) w grupie ADT+ABI, 24,0 miesiące (95% CI: nie oszacowano) w przypadku APA i 24,0 miesiące (95% CI: 13,0–24,0) w przypadku APA+ABI. Głównymi przyczynami przerwania leczenia były progresja choroby (n = 8, 6,3%), toksyczność (n = 10, 7,8%), śmierć (n = 6, 4,7%), odstawienie leku (n = 4, 3,1%) i inne (n = 19, 14,8%) (*przyp. analityka: w abstrakcie konferencyjnym nie podano liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie w podziale na przyjmowane leczenie*).

Szacowany odsetek pacjentów, którzy przeżyli 2 lata, wyniósł 92,5% (95% CI: 84,3-100) w grupie pacjentów leczonych ADT+ ABI, 87,9% (95% CI: 77,9-97,8) w grupie pacjentów leczonych APA i 92,7% (95% CI: 84,8-100)

<sup>3</sup> abstrakt konferencyjny Fernando Cotait Maluf et al., Survival analysis of the randomized phase II trial to investigate androgen signaling inhibitors with or without androgen deprivation therapy (ADT) for castration-sensitive prostate cancer: LACOG 0415. JCO 40, 5076-5076(2022). DOI:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.5076



w grupie pacjentów leczonych APA+ABI ( $p = 0,5926$ ). 2-letni OS w zależności od poziomu PSA wyniósł: 92,9% (95% CI: 85,3–96,2) u pacjentów z  $PSA \leq 0,2$  ng/ml w 25. tygodniu, oraz 85,0% (95% CI: 72,9–97,1) u pacjentów z  $PSA > 0,2$  ng/ml w 25. tygodniu ( $p = 0,1250$ ). Autorzy badania wskazują, że wskaźnik  $PSA \leq 0,2$  ng/ml w 25. tygodniu wydaje się być zastępczym czynnikiem prognostycznym OS w zaawansowanym raku gruczołu krokowego.

Ograniczenia badania: wyników badania nie poddano analizie statystycznej ze względu na jego nieporównawczy charakter, ponadto nie uwzględniono w nim założonego komparatora (ADT). Próbę przeprowadzono na niewielkiej liczbie pacjentów. Należy również zwrócić uwagę na znaczną heterogeniczność populacji pacjentów włączonej do badania – włączano pacjentów nowo zdiagnozowanych N+M0 z rakiem miejscowo zaawansowanym, lub pacjentów z nawrotem biochemicznym po radykalnym leczeniu I. linii (41% pacjentów w ramieniu ABI +ADT przeszło wcześniejszą radioterapię) z rakiem wysokiego ryzyka czy też z pacjentów z przerzutami M+. Zgodnie z protokołem, badanie LACOG-0415 zostało stratyfikowane ze względu na obecność przerzutów, jednakże szczegółowe wyniki badania w podziale na te subpopulacje zostały przedstawione jedynie w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli poziom PSA wynoszący 0,2 ng/ml w 25. tygodniu.

### Spetsieris 2021

Średni czas obserwacji w badaniu wyniósł 64,4 miesiąca. Mediana przeżycia wolnego od PSA wyniosła 27,0 miesięcy w grupie leczonej ABI w porównaniu z 19,9 miesiąca w grupie leczonej ADT: HR=0,64 (95% CI: 0,47, 0,87) (różnica IS na korzyść ABI). Przeżycie wolne od PSA ( $PSA < 1$  ng/ml) po 1. roku od zakończenia leczenia wystąpiło u 98% pacjentów w grupie ABI i 88% w grupie ADT. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były uderzenia gorąca (96% w grupie ABI + ADT vs. 97% w grupie ADT), zmęczenie (82% vs. 66%), anemia (71% vs. 69%), nadciśnienie (71% vs. 66%), hipercholesterolemia (40% vs. 39%). Hipokaliemia wystąpiła tylko w grupie ABI+ADT (18%).

Wnioski autorów: U mężczyzn z biochemicznie nawrotowym rakiem prostaty po leczeniu ABI+ADT uzyskuje się znacząco dłuższy okres wolny od nawrotów PSA w porównaniu z leczeniem samym ADT.

Ograniczenia badania: badanie Spetsieris 2021 uwzględnia populację pacjentów inną niż wnioskowana. Do badania włączano pacjentów po wcześniejszej radykalnej prostatektomii i/lub radioterapii, bez przerzutów odległych, natomiast definicja wznowy obejmuje szerszą populację pacjentów niż populacja wnioskowana. Ponadto radioterapia przeprowadzana była u pacjentów w badaniu po radykalnej prostatektomii.

## 7.2.1. Komentarz do analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających wszystkie predefiniowane kryteria włączenia. Z tego względu zdecydowano się na włączenie 3 badań z randomizacją, otwartych, bez zaślepienia, w dwóch z nich porównano zastosowanie ABI+ADT vs. ADT (STAMPEDE, Spetsieris 2021). W badaniu LACOG-0415 porównano ABI+ADT z apalutamidem w monoterapii i z abirateronem w skojarzeniu z ABI, tym samym nie spełniało predefiniowanych warunków włączenia do niniejszej analizy: dwie grupy chorych włączonych do badania były poddane leczeniu apalutamidem, który nie stanowi komparatora w ramach niniejszej analizy, jednak ze względu na ograniczoną liczbę odnalezionych dowodów naukowych zdecydowano o skrótowym przedstawieniu wyników tego badania. W odnalezionych badaniach populacja pacjentów nie była w pełni zgodna z definicją populacji obejmującą proponowane wskazania pozarejestacyjne dla abirateronu, ponadto nie odnaleziono badań uwzględniających populację pacjentów po radykalnej radioterapii i z nawrotem po prostatektomii.

## 7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Zytiga

#### *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*

*Nadciśnienie, hipokaliemia, zastój płynów i niewydolność serca wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów*

*ZYTIGA może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów jako następstwa zwiększenia stężeń mineralokortykosteroidów, wynikającego z hamowania CYP17. Jednoczesne podawanie kortykosteroidu hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stan schorzeń współistniejących może ulec pogorszeniu w wyniku zwiększenia ciśnienia tętniczego, hipokaliemii (np. u stosujących glikozydy nasercowe) lub zastojów płynów (np. u pacjentów z niewydolnością serca, ciężką*

*lub niestabilną dławicą piersiową, niedawno przebyłym zawałem serca lub arytmia komorową oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).*

*Produkt ZYTIGA należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. (...)*

#### Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

*W analizie działań niepożądanych połączonych danych z badań fazy 3 produktu leczniczego ZYTIGA, działania niepożądane, które stwierdzono u  $\geq 10\%$  pacjentów to: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie, infekcje dróg moczowych i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Inne ważne działania niepożądane to: choroby serca, hepatotoksyczność, złamania i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych. ZYTIGA może wywoływać nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w następstwie swojego mechanizmu działania. W badaniach fazy 3 oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych octanem abirateronu niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 18% vs. 8%, nadciśnienie 22% vs. 16% i zastój płynów (obrzęk obwodowy) 23% vs. 17%. U pacjentów leczonych octanem abirateronu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo: stwierdzano hipokaliemię stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 4.0) (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) u odpowiednio 6% vs. 1%, nadciśnienie stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 4.0) u odpowiednio 7% i 5% oraz zastój płynów (obrzęk obwodowy) stopni 3. i 4. u odpowiednio 1% vs. 1%. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejsza częstość i nasilenie tych działań niepożądanych.*

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

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 12. Aktualny stan finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ z 18 marca 2024<sup>4</sup>

<b>Substancja czynna</b>	abirateronum / abirateroni acetat
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	w ramach chemioterapii
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	1121.0, Octan abirateronu
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	Zgodnie z treścią załączników C.87.a i C.87.b

Tabela 13. Informacje w zakresie refundacji ocenianych produktów leczniczych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Abiral, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05901720140555	3240,00	3434,40	3434,40	bezpłatny
Abiraterone Accord, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05055565780886	3402,00	3606,12	3434,40	bezpłatny
Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 250 mg	120 szt.	09008732014020	3402,00	3606,12	3434,40	bezpłatny
Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	09008732014037	3402,00	3606,12	3434,40	bezpłatny
Abiraterone Glenmark, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991472276	3402,00	3606,12	3434,40	bezpłatny
Abiraterone Krka, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	03838989746711	3348,00	3548,88	3434,40	bezpłatny
Abiraterone Pharmascience, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991485764	3348,00	3548,88	3434,40	bezpłatny
Abiraterone Richter, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991484651	3402,00	3606,12	3434,40	bezpłatny
Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05907626709872	3240,00	3434,40	3434,40	bezpłatny
Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05907626709865	3240,00	3434,40	3434,40	bezpłatny
Abiraterone STADA, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991474102	3348,00	3548,88	3434,40	bezpłatny
Abiraterone Vipfarm, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05901812162175	3348,00	3548,88	3434,40	bezpłatny
Grumabix, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05900411008624	3132,00	3319,92	3319,92	bezpłatny
Abiraterone Zentiva, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991469986	3464,64	3672,52	3434,40	bezpłatny
Zytiga, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991307080	10044,00	10646,64	3434,40	bezpłatny

UCZ- urzędowa cena zbytu; CHB- cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

<sup>4</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

## 8.2. Wpływ na obciążenie budżetu płatnika publicznego

W oszacowaniach wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

### Horyzont czasowy

W obliczeniach przyjęto 2-letni horyzont czasowy i 30-dniową długość cyklu.

### Koszty i dawkowanie

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty substancji czynnych, koszty monitorowania, koszty podania.

Dawkowanie octanu abirateronu przyjęto zgodnie z ChPL Zytiga, opinią ekspercką prof. dr hab. n. med. Jakuba Kucharza oraz badaniami włączonymi do analizy klinicznej tj.: 1000 mg (4 tabletki po 250 mg na dobę), dawkowanie gosereliny przyjęto na podstawie ChPL Reseligo (3,6 mg, podskórnie w przednią ścianę brzucha co 28 dni).

Szczegóły dotyczące uwzględnionych kosztów zaprezentowano w poniższych tabelach.

**Tabela 14 Koszty substancji czynnych i ich dawkowanie**

Substancja czynna	Wielkość opakowania	Dawkowanie	Koszt za 1 mg [PLN]	Źródło danych
Octan abirateronu	Zytiga, tabl. powł., 500 mg, 60 szt.	1000 mg (4 tabletki po 250 mg)	0,03	Komunikat DGL <sup>5</sup> ChPL Zytiga, AKL
Goserelina	Reseligo, implant w amp. strz., 3,6 mg, 1 szt.*	3,6 mg, podskórnie w przednią ścianę brzucha co 28 dni	38,5	Obwieszczenie MZ ChPL Reseligo

\* opakowanie wyznaczające podst. limitu w swojej grupie

W analizie pominięto koszt prednizonu/prednizolonu (stosowanych jako terapia uzupełniająca do ABI) ze względu na niski koszt (koszt miesięczny ok. 16 PLN, Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt. CHB 26,00 PLN).

**Tabela 15 Koszty świadczeń uwzględnione w analizie**

Kod rozliczeniowy	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
Koszt monitorowania		
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40*
Koszt podania** gosereliny		
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	73,48

\* koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia raz na dwa miesiące

\*\* założono, że koszt podania octanu abirateronu oraz prednizonu, które występują w postaci tabletek będzie wynosić 0,00 PLN ze względu na brak potrzeby przyjmowania chorego do ambulatorium w celu podania leku

### Populacja

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o opinię prof. dr hab. n. med. Jakuba Kucharza, Zastępcy Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego, NIO w Warszawie, eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT w ramach prac nad niniejszym raportem. Ekspert wskazał, że liczba pacjentów leczona octanem abirateronu w ramach wskazań pozarejestacyjnych może wynieść:

- 200 osób w przypadku pacjentów leczonych w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej oraz obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/+/-) – wariant: populacja 1;

<sup>5</sup> Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2024 r.

- 300 osób w przypadku pacjentów z nieobecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/-) i przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml – wariant: populacja 2;
- 100 osób w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych – wariant: populacja 3.

Należy podkreślić, że prośba o opinię oraz odpowiedź otrzymana od eksperta dotyczyła wskazań z interpretacją różniącą się od wskazanej w piśmie MZ z dnia 19 kwietnia 2024 r. i z uwagi na to, iż w wariantach 2 i 3 zgodnie z pismem MZ omawiana populacja powinna dodatkowo dotyczyć pacjentów po radioterapii radykalnej, należy przypuszczać, iż w przypadku tych wariantów prognozowana liczebność populacji będzie niższa od wskazanej przez eksperta. Tym samym przedstawione oszacowania należy traktować jako wariant maksymalny.

## Wyniki analizy wpływu na budżet

### Koszty terapii w przeliczeniu na jednego pacjenta

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, roczny koszt leczenia schematem ABI+ADT 1 pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie ok. 15 tys. PLN, natomiast koszt dwuletni: ok. 30 tys. PLN.

**Tabela 16 Analiza wpływu na budżet - koszty terapii pojedynczego pacjenta**

Kategoria kosztowa	Perspektywa NFZ		
	Koszt na cykl [PLN]	Koszt roczny [PLN]	Koszt dwuletni [PLN]
Koszt octanu abirateronu (ABI)	913,13	10 957,50	21 915,00
Koszt gosereliny (GOS)	138,60	1 663,20	3 326,40
Koszty monitorowania leczenia	270,40	1 624,44	3 248,88
Koszt podania	73,48	881,76	1 763,52
<b>Koszt sumaryczny</b>	<b>1 395,61</b>	<b>15 126,90</b>	<b>30 253,80</b>

### Warianty analizy

Przy uwzględnieniu liczebności populacji wskazanej przez eksperta: koszt rocznej terapii octanem abirateronu + ADT w proponowanych wskazaniach pozarejestacyjnych wyniesie ok. 9 mln PLN, koszt dwuletniej terapii wyniesie ok. 18 mln PLN.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 17 Analiza wpływu na budżet – oszacowania analityków Agencji**

Wariant analizy		Koszt roczny dla płatnika publicznego [PLN]	Dwuletni koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Liczebność populacji docelowej wskazana przez eksperta	Populacja 1: 200	3 025 380,00	6 050 760,00
	Populacja 2: 300	4 539 070,00	9 076 140,00
	Populacja 3: 100	1 512 690,00	3 025 380,00
	<b>Łącznie: 600</b>	<b>9 076 140,00</b>	<b>18 152 280,00</b>

### **Ograniczenia analizy:**

- niepewność związana z oszacowaniem populacji docelowej opartej na jedynym dostępnym źródle danych – opinii eksperckiej.
- należy także podkreślić, że prośba o opinię oraz odpowiedź otrzymana od eksperta dotyczyła wskazań z interpretacją różniącą się od wskazanej w piśmie MZ z dnia 19 kwietnia 2024 r. i z uwagi na to, iż w wariantach 2 i 3 oszacowań zgodnie z pismem MZ omawiana populacja powinna dodatkowo dotyczyć pacjentów po radioterapii radykalnej, należy przypuszczać, iż w przypadku tych wariantów prognozowana

liczebność populacji będzie niższa od wskazanej przez eksperta. Tym samym przedstawione oszacowania należy traktować jako wariant maksymalny.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 21.03.2024 r. znak PLR2.4504.804.2023.MK (data wpływu do AOTMiT: 22.03.2024 r.) na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania abirateronu we wskazaniu pozarejestacyjnym:

*leczenie dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej (wskazanie off-label), w ramach katalogu chemioterapii, załącznik C.87.b. OCTAN ABIRATERONU.*

Jednocześnie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, MZ zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie ww. substancji czynnej w powyższym wskazaniu pozarejestacyjnym, w terminie wynikającym z ustawy o refundacji.

W załączeniu do zlecenia MZ przekazany został projekt Załącznika C.87.b. uwzględniający proponowane wskazania pozarejestacyjne dla octanu abirateronu (off-label) tj.: *nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku: (...) albo*

- *leczenia dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej oraz obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/+), lub*
- *nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/-) i przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml, lub*
- *nawrót choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych – octan abirateronu należy stosować przez pierwsze 2 lata uzupełniającej ADT.*

*Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).*

W związku ze zgłoszonymi wątpliwościami w zakresie interpretacji treści wskazań pozarejestacyjnych dla octanu abirateronu przekazanych wraz ze zleceniem MZ, pismem z dnia 19 kwietnia 2024 r. znak PLR2.4504.804.2023.MK.2 doprecyzował, iż zakres wskazań pozarejestacyjnych w przekazanym zleceniu dotyczy:

*„leczenia dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których:*

- a) występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/+), lub*
- b) nie występują przerzuty w węzłach chłonnych (cecha N/-), ale występują przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml lub*
- c) wystąpił nawrót choroby po prostatektomii z czasem podwojenia stężenia PSA mniejszym niż 6 miesięcy lub stężeniem PSA powyżej 20 ng/ml lub z przerzutami w węzłach chłonnych”.*

W piśmie MZ doprecyzowano również, iż zapis o 2-letnim leczeniu odnosi się do podpunktów "a" i "b". W przypadku podpunktu "c" (nawrót choroby) octan abirateronu należy stosować do wystąpienia progresji choroby lub nieskuteczności leczenia. Ponadto wyjaśniono, iż wskazanie jest dedykowane dla dorosłych pacjentów, mających stosować octan abirateronu w skojarzeniu z ADT.

## Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Rak powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wielogniskowo. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządu, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Do oceny zaawansowania choroby stosuje się zróżnicowany aparat diagnostyczny oraz metodyczny. Po ustaleniu zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem badań dodatkowych można wyróżnić następujące grupy:

- dużego ryzyka – PSA >20 ng/ml, ocena w skali Gleasona >8 pkt., zaawansowanie kliniczne T2c/T3 (naciek obejmuje oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu);
- małego ryzyka – PSA <10 ng/ml, ocena w skali Gleasona <6 pkt., zaawansowanie kliniczne T1c lub T2a (naciek zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata);
- pośredniego ryzyka – pozostali chorzy.

Wybór metody leczenia uzależniony jest od zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego i wieku chorego. W grupie chorych o małym ryzyku jest możliwa sama aktywna obserwacja; podjęcie leczenia odracza się do czasu stwierdzenia progresji biochemicznej lub klinicznej. Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego, przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego  $\geq 10$  lat.

U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia radykalnego dopuszcza się aktywną obserwację z opóźnioną hormonoterapią. Przeżycie chorych na raka prostaty zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia.

## Analiza skuteczności

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających wszystkie predefiniowane kryteria włączenia. Z tego względu zdecydowano się na włączenie 3 badań z randomizacją, otwartych, bez zaślepienia: w dwóch z nich porównano zastosowanie ABI+ADT vs. ADT (STAMPEDE, Spetsieris 2021). W badaniu LACOG-0415 porównano ABI+ADT z apalutamidem w monoterapii i z abirateronem w skojarzeniu z ABI, tym samym nie spełniało predefiniowanych warunków włączenia do niniejszej analizy: dwie grupy chorych włączonych do badania były poddane leczeniu apalutamidem, który nie stanowi komparatora w ramach niniejszej analizy, jednak ze względu na ograniczoną liczbę odnalezionych dowodów naukowych zdecydowano o skrótowym przedstawieniu wyników tego badania. W odnalezionych badaniach populacja pacjentów nie była w pełni zgodna z definicją populacji obejmującą proponowane wskazania pozarejestacyjne dla abirateronu, ponadto nie odnaleziono badań uwzględniających populację pacjentów po radykalnej radioterapii i z nawrotem po prostatektomii.

Randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badanie fazy II/III badanie STAMPEDE dotyczyło porównania ABI + ADT vs ADT ( $\pm$ PLC) i uwzględniało populację chorych z gruczolakorakiem prostaty po radykalnej prostatektomii lub radioterapii, u których wystąpił nawrót choroby z cechami wysokiego ryzyka (z PSA  $\geq 4$  ng/ml z czasem podwojenia PSA krótszym niż 6 miesięcy lub PSA  $\geq 20$  ng/ml, z przerzutami N+ lub M+); lub nowo zdiagnozowanych pacjentów z przerzutami, N+, lub lokalnie zaawansowanym rakiem wysokiego ryzyka, przy spełnionych minimum 2 warunkach z poniższych: stadium T3 lub T4, Gleason: 8-10, poziom PSA  $\geq 40$  ng/ml.

W badaniu STAMPEDE 52% pacjentów miało przerzutowego raka prostaty, 20% przerzuty do węzłów chłonnych lub nieokreślone w węzłach chłonnych, bez przerzutów a 28% pacjentów raka prostaty bez przerzutów ogółem. 95% pacjentów miało nowo zdiagnozowanego raka prostaty. Mediana okresu obserwacji wyniosła 40 mies. Planowany odsetek pacjentów stosujących radioterapię wyniósł 41%, natomiast rzeczywisty odsetek wyniósł 39% w grupie otrzymującej ABI+ADT i 40% w grupie stosującej wyłącznie ADT.

W grupie ABI+ADT odnotowano 184 zgony w porównaniu z 262 zgonami w grupie ADT, różnica w ocenie przeżycia całkowitego była IS (HR=0,63; 95% CI: 0,52, 0,76;  $p < 0,001$ ). Także w ocenie 3-letniego przeżycia całkowitego odnotowano IS różnice na korzyść ABI+ADT vs. ADT (HR= 0,63; 95% CI: 0,52; 0,76;  $p < 0,001$ ). Wstępnie zaplanowana analiza podgrupy 1002 pacjentów z chorobą przerzutową obejmowała 368 zgonów, w przypadku pacjentów bez choroby przerzutowej wyniki były niedojrzałe, objęły łącznie 78 zgonów. Analiza w podgrupach wykazała różnice IS na korzyść ABI+ADT vs. ADT u pacjentów z przerzutami: HR=0,61 (95% CI:



0,49; 0,75). Otrzymana wartość  $p$  dla testu interakcji ( $p=0,37$ ) wskazuje, iż statystycznie nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie obecności/braku przerzutów odległych. Analiza w podgrupach ze względu na cechę  $N(+/-)$  także wykazała różnice IS na korzyść ABI+ADT vs. ADT w ocenie OS, zarówno w podgrupie pacjentów z  $N(-)$ : HR= 0,69 (0,49–0,96) jak i z  $N(+)$ : HR=0,61 (0,48–0,77). W przypadku analizy dla podgrup ze względu na planowaną radioterapię, różnicę IS dla OS wykazano w przypadku podgrupy bez planowanej RT na korzyść pacjentów otrzymujących ABI+ADT vs ADT: HR= 0,63 (0,51–0,77), natomiast w podgrupie pacjentów z planowaną RT nie odnotowano różnic IS pomiędzy obiema grupami (HR= 0,64 (0,38–1,08)). Otrzymane wartości  $p$  dla testu interakcji dla powyższych podgrup wyniosły  $p<0,05$ .

W całej populacji z badania odnotowano 248 przypadki niepowodzenia leczenia w grupie ABI-ADT w porównaniu z 535 niepowodzeniami leczenia w grupie otrzymującej ADT, różnica była IS na korzyść ABI+ADT (HR=0,29; 95% CI: 0,25; 0,34;  $p<0,001$ ); średni czas przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (zdefiniowanego jako nawrót biochemiczny, progresja lub zgon) wyniósł 43,9 mies. w grupie ABI+ADT i 30,0 mies. w grupie ADT w pierwszych 54 mies. od randomizacji, różnica była IS i wyniosła 13,9 mies. (95% CI, 12,3; 15,4). Także analiza w podgrupach wykazała różnice IS na korzyść ABI+ADT vs ADT zarówno u pacjentów bez przerzutów (HR= 0,21 (95%CI: 0,15; 0,31)), jak i w przypadku podgrupy pacjentów z przerzutami (HR=0,31 (95%CI: 0,26; 0,37) wartość  $p$  dla testu interakcji wyniosła 0,08). Analiza w podgrupach ze względu na cechę  $N(+/-)$  także wykazała różnice IS na korzyść ABI+ADT vs. ADT, zarówno w podgrupie pacjentów  $N(-)$ : HR= 0,26 (0,20–0,35) jak i  $N(+)$ : HR=0,29 (0,24–0,36), wartość  $p$  dla testu interakcji wyniosła 0,35. W przypadku analizy dla podgrup ze względu na planowaną radioterapię, różnicę IS wykazano na korzyść pacjentów otrzymujących ABI+ADT vs ADT także zarówno w przypadku podgrupy z planowaną RT: HR= 0,18 (0,12–0,28), jak i w podgrupie pacjentów bez planowanej RT (0,31 (0,26–0,36)), wartość  $p$  dla testu interakcji wyniosła 0,02.

Odnotowano 198 zdarzeń (progresji o charakterze radiologicznym lub klinicznym lub śmierci z powodu raka prostaty) w grupie ABI+ADT vs. 379 zdarzeń w grupie ADT. 3-letnie przeżycie wolne od progresji wystąpiło u 80% pacjentów w grupie ABI+ADT i u 62% w grupie ADT, różnica była IS na korzyść ABI+ADT (HR=0,40; 95% CI: 0,34; 0,47;  $p<0,001$ ).

Działania niepożądane od 3. do 5. stopnia nasilenia w całej populacji pacjentów wystąpiły u 47% chorych w grupie ABI+ADT (w tym zdarzenia niepożądane o 5. stopniu nasilenia wystąpiły u 9 pacjentów: 2 przypadki zapalenia płuc, w tym posocznica, 2 przypadki udaru, duszność, infekcja dolnych dróg oddechowych, niewydolność wątroby, krwotok z płuc i infekcja klatki piersiowej) i u 33% pacjentów w grupie otrzymującej wyłącznie ADT (w tym zdarzenia o 5. stopniu nasilenia wystąpiły u 3 pacjentów: 2 przypadki zawału mięśnia sercowego i odoskrzelowe zapalenie płuc).

W otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym LACOG-0415 pacjenci z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do grupy otrzymującej goserelinę w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem (grupa ADT+ABI), apalutamid (ramię APA) lub apalutamid w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem (ramię APA+ABI). Spośród 128 randomizowanych pacjentów (42 z ramienia ADT plus ABI, 42 z ramienia APA i 44 z ramienia APA plus ABI) 120 pacjentów kwalifikowało się do oceny stężenia PSA w 25. tygodniu badania (41 z grupy ADT plus ABI, 40 z ramienia APA oraz 39 z grupy APA plus ABI); u 17,2% wystąpił nawrót biochemiczny wysokiego ryzyka, u 8,6% choroba była miejscowo zaawansowana, a u 74,2% pacjentów zdiagnozowano przerzuty odległe.

Odsetek pacjentów, u których w 25. tygodniu osiągnięto poziom PSA równy 0,2 ng/ml wyniósł kolejno: 76,5% (95% CI 59,7%-87,6%) w ramieniu pacjentów przyjmujących octan abirateronu (ABI) i goserelinę (ADT), 60,0% (95%CI 43,3%-75,1%) w ramieniu pacjentów przyjmujących apalutamid w monoterapii i 79,5% (95%CI 63,5%-90,7%) wśród pacjentów przyjmujących skojarzenie apalutamidu (APA) i octanu abirateronu (ABI). Analiza subpopulacji pacjentów ze względu na obecność przerzutów wykazała, że wyższy odsetek chorych bez przerzutów osiąga poziom PSA równy 0,2 ng/ml w porównaniu do pacjentów z przerzutami. Odsetek pacjentów, u których w 25. tygodniu osiągnięto poziom PSA równy 0,2 ng/ml bez choroby przerzutowej wyniósł kolejno: 92,3% w ramieniu ADT + ABI, 80,0% w ramieniu APA oraz 87,5% w ramieniu APA plus ABI. Odsetek pacjentów, u których w 25. tygodniu osiągnięto poziom PSA równy 0,2 ng/ml z chorobą przerzutową wyniósł odpowiednio 67,9%, 53,3% i 77,4%. Progresję radiologiczną odnotowano u dwóch pacjentów (z czego u 1 pacjenta z grupy leczonych ABI + ADT i u 1 pacjenta z grupy leczonych apalutamidem w monoterapii). Pacjenci ci charakteryzowali się chorobą przerzutową na początku badania. Autorzy wskazują, że nie zgłoszono zgonów zaznaczając, że dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) są niedojrzałe.

AE o dowolnej przyczynie wystąpiły u 92,9% pacjentów w ramieniu ADT + ABI, 92,9% w ramieniu APA i 95,5% w ramieniu APA + ABI. Działania niepożądane stopnia 3 do 4 zaobserwowano odpowiednio u 31,0%, 21,4% i 36,4% pacjentów z poszczególnych grup. TRAE wszystkich stopni były obserwowane u 71,4% w grupie ADT + ABI, 81,0% w grupie pacjentów leczonych APA i 81,8% w ramieniu APA + ABI. Zmniejszenie dawki octanu

abirateronu było konieczne u dwóch pacjentów w ramieniu ADT i ABI. Dziewięciu pacjentów przerwało leczenie przed 25 tygodniem badania – u 6 z nich z powodu toksyczności (ADT + ABI: z powodu wystąpienia udaru; w grupie leczonych APA: odnotowano 1 przypadek wysypki 3. stopnia, natomiast w ramieniu APA+ABI odnotowano: 1 przypadek wysypki 3. stopnia, 1 przypadek ostrej niewydolności nerek, 1 przypadek nadciśnienia 3. stopnia, 1 przypadek wysypki/świądu 3. stopnia i 1 przypadek świądu 3. stopnia).

W ocenie jakości życia ogólny średni wynik FACT-P pozostawał niezmienny przez 25 tygodni leczenia w każdym ramieniu leczenia. Nie stwierdzono również istotnych różnic pomiędzy trzema ramionami badania w zakresie jakości życia.

Po 25. tygodniach leczenie kontynuowało 110 pacjentów. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) wyniosła 24,0 miesiące (95% CI: 23,3–24,0) w grupie ADT+ABI, 24,0 miesiące (95% CI: nie oszacowano) w przypadku APA i 24,0 miesiące (95% CI: 13,0–24,0) w przypadku APA+ABI. Głównymi przyczynami przerwania leczenia były progresja choroby (n = 8, 6,3%), toksyczność (n = 10, 7,8%), śmierć (n = 6, 4,7%), odstawienie leku (n = 4, 3,1%) i inne (n = 19, 14,8%) (*przyp. analityka: w abstrakcie konferencyjnym nie podano liczby pacjentów, którzy przegrali leczenie w podziale ze względu na rodzaj przyjmowanego leczenia*).

Szacowany odsetek pacjentów, którzy przeżyli 2 lata, wyniósł 92,5% (95% CI: 84,3-100) w grupie pacjentów leczonych ADT+ ABI, 87,9% (95% CI: 77,9-97,8) w grupie pacjentów leczonych APA i 92,7% (95% CI: 84,8-100) w grupie pacjentów leczonych APA+ABI (p = 0,5926). 2-letni OS w zależności od poziomu PSA wyniósł: 92,9% (95% CI: 85,3–96,2) u pacjentów z PSA ≤ 0,2 ng/ml w 25. tygodniu, oraz 85,0% (95% CI: 72,9–97,1) u pacjentów z PSA > 0,2 ng/ml w 25. tygodniu (p = 0,1250).

Randomizowane, otwarte badanie fazy II Spetsieris 2021 dotyczyło także porównania ABI + ADT vs ADT i oceniało wpływ dodania ABI do ADT na przeżycie wolne od wzrostu PSA u pacjentów z pierwotnym gruczolakorakiem prostaty po radykalnej prostatektomii i/lub radioterapii zewnętrznej z wznową biochemiczną.

Średni czas obserwacji w badaniu Spetsieris 2021 wyniósł 64,4 miesiąca. Mediana przeżycia wolnego od PSA wyniosła 27,0 miesięcy w grupie leczonej ABI w porównaniu z 19,9 miesiąca w grupie leczonej ADT: HR=0,64 (95% CI: 0,47, 0,87). Przeżycie wolne od PSA (PSA <1 ng/ml) po 1. roku od zakończenia leczenia wystąpiło u 98% pacjentów w grupie ABI i 88% w grupie ADT. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były uderzenia gorąca (96% w grupie ABI + ADT vs. 97% w grupie ADT), zmęczenie (82% vs. 66%), anemia (71% vs. 69%), nadciśnienie (71% vs. 66%), hipercholesterolemia (40% vs. 39%). Hipokaliemia wystąpiła tylko w grupie ABI+ADT (18%).

#### Ograniczenia włączonych badań

Badanie STAMPEDE uwzględniła populację pacjentów szerszą niż wnioskowana. W badaniu uwzględniono głównie pacjentów nowozdiagnozowanych, leczonych radioterapią równoległą z ABI i ADT, ponadto badanie obejmuje nie tylko pacjentów z N+/-, ale także pacjentów z przerzutami odległymi (M+), którzy stanowią około 50% populacji badania. Należy także zaznaczyć, że w badaniu przedstawiono także wyniki dla podgrupy pacjentów bez przerzutów. Ponadto tylko ok. 40% pacjentów w badaniu stosowało równoczesną radioterapię. Jedynie 7% pacjentów otrzymujących ABI+ADT i 4% pacjentów otrzymujących ADT przeszło przed badaniem radykalną operacją lub radioterapię i wystąpił u nich nawrót choroby ((z PSA ≥4 ng/ml z czasem podwojenia PSA krótszym niż 6 miesięcy lub PSA ≥20 ng/ml, z przerzutami N+ lub M+). Należy jednak zauważyć, że w badaniu w obu ramionach uwzględniono liczną grupę pacjentów (N=1 917 pacjentów), ponadto przeprowadzono analizy w podgrupach zdefiniowanych w protokole badania.

Wyników badania LACOG 0415 nie poddano analizie statystycznej ze względu na jego nieporównawczy charakter, ponadto nie uwzględniono w nim założonego komparatora (ADT). Próbę przeprowadzono na niewielkiej liczbie pacjentów. Należy również zwrócić uwagę na znaczną heterogeniczność populacji pacjentów włączonych do badania – włączano pacjentów nowo zdiagnozowanych N+M0 z rakiem miejscowo zaawansowanym, lub pacjentów z nawrotem biochemicznym po radykalnym leczeniu I. linii (41% pacjentów w ramieniu ABI +ADT przeszło wcześniejszą radioterapię) z rakiem wysokiego ryzyka czy też z pacjentów z przerzutami M+. Zgodnie z protokołem, badanie LACOG-0415 zostało stratyfikowane ze względu na obecność przerzutów, jednakże szczegółowe wyniki badania w podziale na te subpopulacje zostały przedstawione jedynie w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli poziom PSA wynoszący 0,2 ng/ml w 25. tygodniu.

Badanie Spetsieris 2021 uwzględniła populację pacjentów inną niż wnioskowana. Do badania włączano pacjentów po wcześniejszej radykalnej prostatektomii i/lub radioterapii, bez przerzutów odległych, natomiast definicja wznowy obejmuje szerszą populację pacjentów niż populacja wnioskowana. Ponadto radioterapia przeprowadzana była u pacjentów w badaniu po radykalnej prostatektomii.

## Rekomendacje kliniczne

W ramach wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów wytycznych odnoszących się do leczenia raka gruczołu krokowego bez przerzutów odległych: stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTOK/PTU 2023), zalecenia European Society for Medical Oncology z 2023 r. (ESMO 2023), zalecenia National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024), konsensus pięciu europejskich towarzystw naukowych (EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG z 2024 r., wytyczne amerykańskie American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline (ASCO 2023) i szwedzkie z 2022 r.

Polskie wytyczne rekomendują skojarzenie ABI+ADT po radioterapii (RT) w grupie pacjentów bardzo wysokiego ryzyka progresji (N+; N- z co najmniej 2 cechami: T3/T4; Gleason 8–10; PSA  $\geq$  40 ng/ml). Również NCCN 2021 zaleca skojarzenie ABI + ADT w grupie pacjentów po RT z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych, natomiast u pacjentów bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych jako jedną z opcji wymienia samo ADT.

Także zgodnie z zaleceniami ESMO 2023 pacjenci otrzymujący radykalną RT z powodu choroby bardzo wysokiego ryzyka powinni być poddawani długotrwałej ADT (24-36 miesięcy) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem (24 miesiące).

Z kolei wytyczne szwedzkie z 2022 r. wskazują, że raport z wielośrodkowego badania STAMPEDE wykazał znaczną poprawę całkowitego przeżycia po 2 letnim leczeniu abirateronem z jednoczesnym i adiuwantowym leczeniem agonistami GnRH w podgrupie mężczyzn z chorobą bardzo wysokiego ryzyka: z co najmniej 2 czynnikami ryzyka T3-4, wynikiem w skali Gleasona 8-10 lub PSA  $>$  40 ng/ml, lub przerzutami do węzłów chłonnych.

Natomiast wytyczne EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG z 2024 r. w leczeniu adjuwantowym choroby pN0 i pN1 po radykalnej prostatektomii zalecają jedynie ADT  $\pm$  RT, a przy wznowie terapię hormonalną, natomiast u pacjentów po leczeniu radykalnym z nowotworem M0 i wysokim ryzykiem wznowy biochemicznej zalecają enzalutamid  $\pm$  ADT (wznowa definiowana jako czas podwojenia PSA  $\leq$  9 miesięcy i poziom PSA  $\geq$  2 ng/ml powyżej najniższego poziomu po radioterapii lub  $\geq$  1 ng/ml po radykalnej prostatektomii z/bez radioterapii).

ASCO 2023 u pacjentów z biochemicznie nawrotowym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów po RP i/lub RT zaleca stosowanie ADT, natomiast ADT w połączeniu z abirateronem i prednizonem zalecane jest u pacjentów z niepoddanym kastracji miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów.

## Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania octanu abirateronu we wskazaniach pozarejestacyjnych.

## Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Oszacowania przeprowadzono w oparciu o liczebność populacji wskazaną przez eksperta ankietowanego przez Agencję, prof. Jakuba Kucharza. Należy podkreślić, że prośba o opinię oraz odpowiedź otrzymana od eksperta dotyczyła wskazań z interpretacją różniącą się od wskazanej w piśmie MZ z dnia 19 kwietnia 2024 r. i z uwagi na to należy przypuszczać, iż prognozowana liczebność populacji będzie niższa od wskazanej przez eksperta. Tym samym przedstawione oszacowania należy traktować jako wariant maksymalny.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, roczny koszt leczenia schematem ABI+ADT jednego pacjenta dla płatnika publicznego wyniesie ok. 15 tys. PLN, natomiast koszt dwuletni: ok. 30 tys. PLN.

Przy uwzględnieniu liczebności populacji wskazanej przez eksperta, prof. Jakuba Kucharza (600 pacjentów łącznie): koszt rocznej terapii octanem abirateronu + ADT w proponowanych wskazaniach pozarejestacyjnych wyniesie ok. 9 mln PLN, koszt dwuletniej terapii wyniesie ok. 18 mln PLN.

## Opinia ekspertów klinicznych

Otrzymano opinię od prof. dr hab. n. med. Jakuba Kucharza, Zastępcy Kierownika Oddziału Zachowawczego Kliniki Nowotworów Układu Moczowego Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Należy podkreślić, że prośba o opinię oraz odpowiedź otrzymana od eksperta dotyczyła wskazań z interpretacją różniącą się od wskazanej w piśmie MZ z dnia 19 kwietnia 2024 r.

## 10. Źródła

### Badania pierwotne

- STAMPEDE** G. Attard et al., Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol, *Lancet*. 2022 Jan 29; 399(10323): 447–460. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8811484/>
- N. D. James et al., Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy, *N Engl J Med* 2017;377:338-351, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1702900#APPNEJMoa1702900PRO>
- Spetsieris 2021** N. Spetsieris et al., Abiraterone acetate plus prednisone in non-metastatic biochemically recurrent castration-naïve prostate cancer, *European Journal of Cancer* 157 (2021) 259e267, [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(21\)00392-0/abstract](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(21)00392-0/abstract)
- Maluf FC, Schutz FA, Cronemberger EH, Luz MA, Martins SPS, Muniz DQB, Bastos DA, Cárcano FM, Smaletz O, Soares A, Peixoto FA, Gomes AJ, Cruz FM, Franke FA, Herchenhorn D, Dos Santos TM, Fabricio VC, Gidekel R, Werutsky G, de Jesus RG, Souza VC, Fay AP. A phase 2 randomized clinical trial of abiraterone plus ADT, apalutamide, or abiraterone and apalutamide in patients with advanced prostate cancer with non-castrate testosterone levels (LACOG 0415). *Eur J Cancer*. 2021 Oct 13;158:63-71. doi: 10.1016/j.ejca.2021.08.032. Epub ahead of print. PMID: 34655838.
- LACOG 0415** Werutsky G, Maluf FC, Cronemberger EH, Carrera Souza V, Dos Santos Martins SP, Peixoto F, Smaletz O, Schutz F, Herchenhorn D, Santos T, Mavignier Carcano F, Queiroz Muniz D, Nunes Filho PRS, Zaffaroni F, Barrios C, Fay A. The LACOG-0415 phase II trial: abiraterone acetate and ADT versus apalutamide versus abiraterone acetate and apalutamide in patients with advanced prostate cancer with non-castration testosterone levels. *BMC Cancer*. 2019 May 23;19(1):487. doi: 10.1186/s12885-019-5709-y. PMID: 31122212; PMCID: PMC6533731.
- Fernando Cotait Maluf et al., Survival analysis of the randomized phase II trial to investigate androgen signaling inhibitors with or without androgen deprivation therapy (ADT) for castration-sensitive prostate cancer: LACOG 0415. *JCO* 40, 5076-5076(2022). DOI:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.5076

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ASCO 2023** Katherine S. Virgo et al., Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *JCO* 41, 3652-3656(2023). DOI:10.1200/JCO.23.00155
- EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2024** P. Cornford (Chair), D. Tilki (Vice-chair), R.C.N. van den Bergh, E. Briers, Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), et. al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostete Cancer, European Association of Urology 2024
- ESMO 2023** Fizazi K, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Ann Oncol*. 2023 Mar 14:S0923-7534(23)00111-4.
- NCCN 2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 3.2024 — March 8, 2024
- PTOK/PTU 2023** Piotr Wysocki et. al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego, *Onkol Prakt Klin Edu* 2024;10(1):1-72
- Szwecja 2022** Ola Bratt, Stefan Carlsson, Per Fransson, Jon Kindblom, Johan Stranne, Camilla Thellenberg Karlsson & on behalf of the Swedish National Prostate Cancer Guidelines Group (2022) The Swedish national guidelines on prostate cancer, part 2: recurrent, metastatic and castration resistant disease, *Scandinavian Journal of Urology*, 56:4, 278-284, DOI: 10.1080/21681805.2022.2093396

### Pozostałe publikacje

- ChPL Zytiga** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga, [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zytiga-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_pl.pdf)
- OT.4221.52.2022** Raport AOMIT nr: OT.4221.52.2022. *Octan abirateronu we wskazaniach: innych niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Data ukończenia: 26 stycznia 2023 r.* [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/RPT/OT.4221.52.2022\\_abirateron\\_off.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/RPT/OT.4221.52.2022_abirateron_off.pdf)
- OT.423.0.12.2023** Raport AOTMIT nr : OT.423.0.12.2023. *Wniosek o objęcie refundacją leku Orgovyx (relugoliks) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 10 sierpnia 2023 r.* [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/057/AWA/57\\_AWA\\_OT.423.0.12.2023\\_Orgovyx\\_10.08.2023\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/057/AWA/57_AWA_OT.423.0.12.2023_Orgovyx_10.08.2023_BIP_REOPTR.pdf)

**Opinia RP nr 11/2023**

Opinia Rady Przejrzystości nr 11/2023 z dnia 30 stycznia 2023 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną octan abirateronu we wskazaniach: innych niż określone w ChPL [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/152/ORP/U\\_5\\_24\\_30012023\\_o\\_11\\_octan\\_abirateronu\\_off%20label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/152/ORP/U_5_24_30012023_o_11_octan_abirateronu_off%20label.pdf)

## 11. Załączniki

### 11.1. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 18. Wykaz refundowanych technologii medycznych, zawierających substancję czynną octan abirateronu, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r., wykaz C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Abiral, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05901720140555	1121.0, Octan abirateronu	3000,00	3240,00	3434,40	3434,40
Abiraterone Accord, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05055565780886	1121.0, Octan abirateronu	3150,00	3402,00	3606,12	3434,40
Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 250 mg	120 szt.	09008732014020	1121.0, Octan abirateronu	3150,00	3402,00	3606,12	3434,40
Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	09008732014037	1121.0, Octan abirateronu	3150,00	3402,00	3606,12	3434,40
Abiraterone Glenmark, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991472276	1121.0, Octan abirateronu	3150,00	3402,00	3606,12	3434,40
Abiraterone Krka, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	03838989746711	1121.0, Octan abirateronu	3100,00	3348,00	3548,88	3434,40
Abiraterone Pharmascience, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991485764	1121.0, Octan abirateronu	3100,00	3348,00	3548,88	3434,40
Abiraterone Richter, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991484651	1121.0, Octan abirateronu	3150,00	3402,00	3606,12	3434,40
Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05907626709872	1121.0, Octan abirateronu	3000,00	3240,00	3434,40	3434,40
Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05907626709865	1121.0, Octan abirateronu	3000,00	3240,00	3434,40	3434,40
Abiraterone STADA, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991474102	1121.0, Octan abirateronu	3100,00	3348,00	3548,88	3434,40
Abiraterone Vipfarm, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05901812162175	1121.0, Octan abirateronu	3100,00	3348,00	3548,88	3434,40
Grumabix, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05900411008624	1121.0, Octan abirateronu	2900,00	3132,00	3319,92	3319,92
Abiraterone Zentiva, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991469986	1121.0, Octan abirateronu	3208,00	3464,64	3672,52	3434,40
Zytiga, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991307080	1121.0, Octan abirateronu	9300,00	10044,00	10646,64	3434,40

## 11.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 04.04.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	prostatic cancer[MeSH Terms]	152 515
#2	prostatic cancer[Title/Abstract]	7 098
#3	Prostatic Neoplasms[Title/Abstract]	3 578
#4	hormone sensitive prostate cancer[Title/Abstract]	883
#5	prostate cancer[Title/Abstract]	147 510
#6	metastatic prostate cancer[Title/Abstract]	6 787
#7	non-metastatic prostate cancer[Title/Abstract]	369
#8	((((prostatic cancer[MeSH Terms]) OR (prostatic cancer[Title/Abstract])) OR (Prostatic Neoplasms[Title/Abstract])) OR (hormone sensitive prostate cancer[Title/Abstract])) OR (prostate cancer[Title/Abstract])) OR (metastatic prostate cancer[Title/Abstract])) OR (non-metastatic prostate cancer[Title/Abstract])	192 430
#9	abiraterone[Title/Abstract]	3 165
#10	abiraterone acetate[Title/Abstract]	1 327
#11	(abiraterone[Title/Abstract]) OR (abiraterone acetate[Title/Abstract])	3 165
#12	((((prostatic cancer[MeSH Terms]) OR (prostatic cancer[Title/Abstract])) OR (Prostatic Neoplasms[Title/Abstract])) OR (hormone sensitive prostate cancer[Title/Abstract])) OR (prostate cancer[Title/Abstract])) OR (metastatic prostate cancer[Title/Abstract])) OR (non-metastatic prostate cancer[Title/Abstract])) AND ((abiraterone[Title/Abstract]) OR (abiraterone acetate[Title/Abstract]))	2,976
#13	((((prostatic cancer[MeSH Terms]) OR (prostatic cancer[Title/Abstract])) OR (Prostatic Neoplasms[Title/Abstract])) OR (hormone sensitive prostate cancer[Title/Abstract])) OR (prostate cancer[Title/Abstract])) OR (metastatic prostate cancer[Title/Abstract])) OR (non-metastatic prostate cancer[Title/Abstract])) AND ((abiraterone[Title/Abstract]) OR (abiraterone acetate[Title/Abstract])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (metaanalysis[Filter]) AND (systematicreview[Filter]))	301

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 04.04.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	castration sensitive prostate cancer.ab,ti.	600
#2	prostatic cancer.ab,ti.	5 657
#3	Prostatic Neoplasms.ab,ti.	180
#4	1 or 2 or 3 or 4	5 687
#5	Abiraterone.ab,ti.	6 884
#6	Abiraterone acetate.ab,ti.	2 654
#7	5 or 6	6 884
#8	randomized controlled trial.ab,ti.	144 359
#9	Systematic Review.ab,ti.	354 111
#10	Meta Analysis.ab,ti.	322 640
#11	8 or 9 or 10	652 517
#12	4 and 7 and 11	112

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 04.04.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(prostatic cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 477
#2	(Prostatic Neoplasms):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10 623
#3	(hormone sensitive prostate cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	662

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	(prostate cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 478
#5	(metastatic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34 533
#6	(non-metastatic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 324
#19	#5 and #4	4 333
#20	#6 and #4	338
#21	#1 or #2 or #3 or #4 or #7 or #8	18 415
#22	(abiraterone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 217
#23	(abiraterone acetate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	657
#24	#10 or #11	1 217
#25	#12 and #9	1 162