



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Podanie octanu abirateronu  
w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu  
kroowego z przerzutami 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**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-6/2013

Warszawa, kwiecień 2013

W przygotowaniu oceny raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM):

1) Wydziału Oceny Technologii Medycznych, Działu Raportów i Oceny Raportów:

- ██████████ – selekcja publikacji po tytułach i abstraktach, opracowanie analizy efektywności klinicznej, wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, inne.
- ██████████ – przeprowadzenie wyszukania w bazach medycznych, selekcja publikacji po tytułach i abstraktach, pomoc w pozyskaniu publikacji;
- ██████████ – pomoc w pozyskaniu publikacji.

2) Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej, Działu Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń:

- ██████████ – pomoc w pozyskaniu publikacji.

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████ ████████████████████	NIE (wskazał innego eksperta)	-	-
██████████ ████████████████████	TAK (10.04.2013 r.)	TAK	TAK
██████████ ████████████████████	TAK (16.04.2013 r.)	NIE	TAK
██████████ ████████████████████ ██████████	TAK (16.04.2013 r. – e-mail)	Brak deklaracji	TAK
██████████ ████████████████████ ██████████	NIE	-	-
██████████ ████████████████████	NIE (wskazał innego eksperta)	-	-
██████████ ████████████████████ ██████████	TAK (11.04.2013 r. – e-mail)	TAK	TAK
██████████ ████████████████████	NIE	-	-

Zastosowane skróty:

**Ustawa** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**ABI+PRE** – octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem

**ADT** – (ang. *androgen deprivation therapy*) blokada androgenowa

**ALT** – aminotransferaza alanionowa

**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AST** – aminotransferaza asparaginianowa

**AUC** – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu.

**BPI-SF** – *Brief Pain Inventory-Short Form*

---

**CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**DHEA** – dehydroepiandrosteron  
**EAU** – (ang. *European Association of Urology*) Europejskie Towarzystwo Urologiczne  
**ECOG** – Grupa *Eastern Cooperative Oncology Group*  
**EMA** – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków  
**FACT-P** – *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*  
**FDA** – *Food and Drug Administration*  
**GGN** – górna granica normy  
**HAS** – *Haute Autorité de Santé*  
**HR** – (ang. *hazard ratio*) hazard względny  
**HRPC** – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego  
**ITT** – (ang. *intention-to-treat analysis*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem  
**LHRH** – (ang. *luteinizing hormone releasing hormone agonist*) analogi gonadoliberyny  
**MHLTC** – *Ministry of Health and Long-Term Care*  
**MR** – rezonans magnetyczny  
**NCCN** – *National Comprehensive Cancer Network*  
**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia  
**NICE** – *National Institute for Health and Care Excellence*  
**NNT** – *Number Needed to Treat*  
**OS** – (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite  
**PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee  
**PTAC** – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*  
**PCWG** – *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group*  
**PLC+PRE** – placebo z prednizonem  
**PP** – (ang. *per protocol analysis*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania  
**PSA** – swoisty antygen sterczowy  
**PSAWG** – *Prostate-Specific Antigen Working Group*  
**RCT** – randomizowane badanie kliniczne  
**RECIST** – (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych  
**RGK** – rak gruczołu krokowego  
**rPFS** – (ang. *radiographic progression-free survival*) przeżycie wolne od radiograficznej progresji  
**RR** – (ang. *relative risk*) ryzyko względne  
**SMC** – *Scottish Medicines Consortium*  
**TK** – tomografia komputerowa  
**TRUST** – ultrasonografia przezodbytnicza  
**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
**p.o.** – doustnie  
**USA** – Stany Zjednoczone  
**USG** – ultrasonografia

---

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2. Problem decyzyjny .....	8
2.1. Problem zdrowotny .....	8
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	9
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	10
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	10
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych .....	11
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	11
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	11
2.3.1. Interwencje .....	11
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	12
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	13
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski .....	13
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	13
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	13
2.3.2. Komparatory .....	14
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu .....	14
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję .....	15
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	15
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	15
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce .....	16
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	16
3. Opinie ekspertów .....	17
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	19
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	19
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	19
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	20
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	20
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	20
6. Wskazanie dowodów naukowych .....	21
6.1. Analiza kliniczna .....	21
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	21
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi .....	26
6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych .....	26
6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych .....	28
6.1.5. Wyniki analizy klinicznej .....	28

---

6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	28
6.1.5.1.1. Informacje z raportu .....	28
6.1.5.1.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	28
6.1.5.1.3. Inne odnalezione informacje.....	28
6.1.5.2. Bezpieczeństwo .....	28
6.1.5.2.1. Informacje z raportu .....	31
6.1.5.2.1. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	31
6.1.5.2.2. Inne odnalezione informacje.....	31
6.2. Analiza ekonomiczna.....	31
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej .....	31
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	31
6.2.3. Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych).....	32
6.2.4. Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych).....	32
6.2.5. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej .....	32
6.2.5.1. Informacje z raportu .....	32
6.2.5.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	32
6.2.5.3. Inne odnalezione informacje.....	32
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	32
6.3.1. Metodologia oceny .....	32
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	32
6.3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM.....	32
6.3.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	32
6.3.4.1. Informacje z raportu .....	32
6.3.4.2. Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM .....	32
6.3.4.3. Informacje z innych źródeł .....	32
6.3.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	32
7. Podsumowanie.....	33
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	33
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	33
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	33
8. Piśmiennictwo .....	35
9. Załączniki .....	37

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 13-03-21, MZ-PL-460-14444-34/GB/13

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 13-04-30

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami 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

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)  
Nie dotyczy.

---

*Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia*

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie oceny niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej „mając na uwadze istotne zagrożenie narażenia budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na nieuzasadnione wydatki”.

---

*Data sporządzenia wniosku*

Nie dotyczy.

---

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku*

Nie dotyczy.

---

*Wnioskowana technologia medyczna:*

Octan abirateronu

---

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):*

leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami 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.

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Nie dotyczy.

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia

---

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

Należy mieć na uwadze, że komparatorem dla octanu abirateronu może być: obserwacja lub manipulacje hormonalne antyandrogenami, dla których poniżej podano podmioty odpowiedzialne (tylko dla aktualnie refundowanych produktów leczniczych):

- Egis Pharmaceuticals PLC (Flutamid Egis), Apotex burope BKsK (Apo-Flutam);
- ONCOGENERIKA Sp.z.o.o. (Binabic), STADA Arzneimittel AG (Bicastad), Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. (Bicalutamide Teva), Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA (Bicalutamide Polpharma), Fresenius Kabi Oncology Plc. (Bicalutamide Kabi);
- Bayer Pharma AG (Androcur).

[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4280/original/Urz\\_dowy\\_Wykaz\\_2013\\_Za\\_.1.pdf?1365775692](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4280/original/Urz_dowy_Wykaz_2013_Za_.1.pdf?1365775692)

## 2. Problem decyzyjny

W dniu 21.03.2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 21.03.2013 r. znak: MZ-PL-460-14444-34/GB/13 z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, obejmującego **podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami 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** (na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych). Minister Zdrowia poinformował, iż jest świadomy, że został złożony wniosek o objęcie refundacją leku Zytiga (octan abirateronu), jednak ze względu na długotrwałe zawieszenie tego postępowania oraz umieszczenie w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) nowego wskazania zachodzi pilna konieczność oceny tego leku. Termin realizacji zlecenia wyznaczył na **30.04.2013 r.**

Pismem z dnia 26.03.2013 r., znak: AOTM-OT-431-6(3)/JM/2013 AOTM zwróciła się do Ministra Zdrowia z prośbą o zaakceptowanie przygotowania skróconego raportu dla oceny niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej. Niniejszy raport miałby się składać głównie z: przeglądu systematycznego i analizy wpływu na budżet, pod warunkiem uzyskania od Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) danych liczbowych w terminie pozwalającym na jej opracowanie.

W dniu 08.04.2013 r. do AOTM wpłynęło pismo Ministra Zdrowia z dnia 05.04.2013 r., znak: MZ-PLA-460-15020-503/ISU/13 akceptujące sposób oceny zaproponowany przez AOTM dla przedmiotowej technologii medycznej.

W związku z brakiem odpowiedzi NFZ (na pismo AOTM z dnia 25.03.2013 r., znak: AOTM-OT-431-6(2)/TG/2013 z prośbą o przekazanie danych liczbowych potrzebnych do przeprowadzenia oszacowań w analizie wpływu na budżet), AOTM zwróciła się do Ministra Zdrowia pismem z dnia 09.04.2013 r., znak: AOTM-OT-431-6(15)/JM/2013 z prośbą o pomoc w pozyskaniu niezbędnych danych od NFZ. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano danych liczbowych.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego to złośliwy nowotwór wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego [Krzemieński 2012].

#### Epidemiologia

W Polsce plasuje się on na 2. miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe i stanowi 12,7% wszystkich nowotworów. Natomiast w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów [Krzemieński 2012].

Rozpoznawany jest u mężczyzn głównie > 50 r.ż. [Krzemieński 2012] lub > 65 r.ż. [PUO 2011].

Na całym świecie częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona. Natomiast w krajach Europy Zachodniej częstość postaci dziedzicznej szacuje się na < 10% (brak danych dla Polski) [Krzemieński 2012].

Tabela 1. Dane liczbowe z Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania ICD-10 C.61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) wśród mężczyzn [<http://85.128.14.124/krn/>].

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2010 r.	2009 r.	2008 r.	2007 r.
Zachorowania	Liczba	9 273	9 142	8 269	7 638
	Współczynnik standaryzowany*	32,3	32,8	29,9	28,3
Zgony	Liczba	3 940	4 041	3 892	3 932
	Współczynnik standaryzowany*	12,4	13,1	12,9	13,4

\*na 100 000 mieszkańców.



## Etiologia i patogeneza

Do czynników ryzyka zalicza się: wiek oraz predyspozycję genetyczną (2 x większe ryzyko zachorowania, jeżeli chorował krewny 1. stopnia i 5-11 x większe ryzyko, gdy chorowało  $\geq 2$  krewnych 1. stopnia) [Krzemieniecki 2012].

## Obraz kliniczny

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowanym rakiem 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: ból kostny (np. w okolicy lędźwiowego odcinka kręgosłupa), utrata masy ciała, rzadziej objawy ucisku na rdzeń kręgowy.

Podczas badania palpacyjnego można wykryć guz zlokalizowany w tylnej i bocznych częściach stercza (25-30% guzów jest niewykrywalnych). Najczęściej wyczuwa się niesymetryczne obszary stwardnień lub guzki [Krzemieniecki 2012].

## Diagnostyka

Do badań pomocniczych należą: badania laboratoryjne (zwiększone stężenie swoistego antygenu sterczowego – PSA), USG przezodbytnicza (TRUST) i badania mikroskopowe.

Rozpoznanie dokonuje się na podstawie badań cytologicznych lub histologicznych. Złotym standardem jest badanie histologiczne wycinków pobranych metodą biopsji gruboigłowej rdzeniowej pod kontrolą TRUST.

Zaawansowanie choroby określa się na podstawie badania palcem przez odbytnicę, TRUS oraz TK jamy brzusznej i miednicy, czasem MR z cewką doodbytniczą (w sytuacji naciekania pęcherzyków nasiennych) [Krzemieniecki 2012].

## Leczenie i cele leczenia

Wybór metody leczenia zależy od zaawansowania choroby, stanu ogólnego i wieku pacjenta.

Hormonoterapia (kastacja chirurgiczna, farmakologiczna) jest zazwyczaj stosowana u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego (operacyjnego, radioterapii) i ma charakter paliatywny. W przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie hormonoterapii można zastosować inny antyandrogen (flutamid, bikalutamid, octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu). W przypadku kolejnej progresji odstawia się lek hormonalny, co może wywołać kilkumiesięczną tzw. remisję z odstawienia. W tym okresie czasami stosuje się ketokonazol (duże dawki hamują syntezę testosteronu) i prednizon [Krzemieniecki 2012]. W przypadku powikłań zaawansowanej choroby (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe [PUO 2011].

## Przebieg naturalny i rokowanie

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 narządy, 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.

Przeżycie pacjentów zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Osoby z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem – 1-3 lata [Krzemieniecki 2012].

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

**Tabela 2. Skutki następstw opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami 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 wg ekspertów klinicznych.**

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"><li>• przedwczesny zgon,</li><li>• niezdolność do samodzielnej egzystencji,</li><li>• przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,</li><li>• obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe).</li></ul> „Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację, jest postacią raka bardzo trudną do leczenia i uzyskania pozytywnych efektów leczenia pod postacią regresji PSA, zmian przerzutowych,

	zmniejszenia dolegliwości bólowych, poprawy stanu ogólnego chorego.”
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przedwczesny zgon.</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przedwczesny zgon,</li> <li>• przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,</li> </ul> <p>„Pojawienie się oporności na kastrację u chorych z rakiem stercza wiąże się z progresją choroby nowotworowej u mężczyzn z rozsiałym lub/i zaawansowanym rakiem stercza leczonym hormonalnie. Oznacza to pojawienie się lub nasilenie bólów kostnych, złamań patologicznych kości, zatrzymania moczu, niewydolności nerek z powodu naciekania raka na pęcherz moczowy i cewkę moczową”.</p>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe).</li> </ul> <p>„Opóźniając progresję i pojawienie się objawów rozsiałej choroby nowotworowej, lek pozwala zachować dłużej jakość życia chorym.”</p>

Powikłaniami raka gruczołu krokowego są: zatrzymanie moczu lub utrudnienie odpływu, nietrzymanie moczu, zespół ucisku rdzenia kręgowego, cytopenia (w przypadku zaawansowania nowotworu), miejscowa ekspansja zmian przerzutowych poza obręb kości (prowadzą do ubytków neurologicznych i bólu neuropatycznego oraz do powstawania wyczuwalnych palpacyjnie zmian np. w obrębie żebra), zaburzenia krzepnięcia [Krzemieniecki 2012].

U większości chorych nawrót choroby, pomimo terapii hormonalnej, wystąpi w ciągu 12-18 miesięcy [EMA 2012]. Kiedy objawy przerzutów w raku gruczołu krokowego wystąpią pomimo supresji androgenowej, oczekiwana długość życia bez terapii przeciwnowotworowej wynosi mniej niż 1 rok w 50% przypadków [Prescrire 2013].

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Octan abirateronu (Zytiga) jest zamieniany *in vivo* do abirateronu (inhibitora biosyntezy androgenów), który wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 $\alpha$ -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 $\alpha$ -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.

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) [ChPL Zytiga].

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapobiega przedwczesnemu zgonowi.</li> </ul> <p>„Octan abirateronu hamuje dalszą progresję i rozwój HRPC. Przedłuża ogólne przeżycie, opóźnia powstawanie i progresję przerzutów. Zmniejsza szybkość wystąpienia dolegliwości bólowych i dawki podawanych leków p/bólowych. Podawanie tego leku jest proste w postaci tabletek, lepiej tolerowane od leczenia chemicznego w tym stadium raka.”</p>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapobiega przedwczesnemu zgonowi.</li> </ul>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapobiega przedwczesnemu zgonowi.</li> </ul> <p>„Zastosowanie leków zwalczających oporność na kastrację w tym octanu abirateronu u chorych z rakiem stercza z przerzutami leczonych hormonalnie oddala progresję choroby nowotworowej, zmniejsza nasilenie objawów, poprawia jakość życia oraz wydłuża przeżycie.”</p>
██████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.</li> </ul> <p>„Dane dotyczące przeżycia nie wykazały jednoznacznie wydłużenia przeżycia całkowitego, choć obserwowany jest trend w tym kierunku w badanej populacji. Wpływ dotyczący</p>

	wydłużenia czasu bez chemioterapii, bez progresji PSA i bez potrzeby stosowania leków opioidowych przemawia za istotną korzyścią kliniczną technologii.”
--	--

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

W polskich wytycznych nie określono postępowania w przedmiotowym wskazaniu.

Zgodnie z informacjami zawartymi w tab. 7 oraz danymi literaturowymi [Krzemieniecki 2012] alternatywnymi świadczeniami dla octanu abirateronu w ocenianym wskazaniu mogą być: obserwacja oraz manipulacje hormonalne, ew. ketokonazol (wg opinii eksperta rzadko stosowany – patrz tab. 9).

Do manipulacji hormonalnych stosuje się antyandrogeny: niesteroidowe (bikalutamid, flutamid, nilutamid) oraz steroidowe (octan cyproteronu) [NCCN 2013, PUO 2011]. Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się produkty lecznicze zawierające następujące substancje czynne: flutamidum (we wskazaniu: nowotwory złośliwe – bezpłatny dla pacjenta), bicalutamidum (w chemioterapii we wskazaniu: nowotwory złośliwe gruczołu krokowego wg C61 wg ICD-10 – bezpłatny dla pacjenta), cyproteronum (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: m.in. u mężczyzn w leczeniu antyandrogenowym w przypadku nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego – z 30% odpłatnością dla pacjenta).

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

**Tabela 4. Liczba chorych i liczba nowych przypadków opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie wg ekspertów klinicznych.**

Ekspert	Opinia
██████████	„Z pośród 9000 nowych rozpoznań rocznie RGK, około 30% są w stadium zaawansowania miejscowego lub raka przerzutowego wymagające leczenia hormonalnego – ADT. Od 5% do 8% nowych rozpoznań RGK to postać przerzutowa, która w ciągu 2-7 lat leczenia hormonalnego przekształca się w postać oporną na leczenie ADT – HRPC ze średnim aktualnie przeżyciem w granicach 30 miesięcy bez przerzutów i od 10 do 12 mcy w przypadku współistniejących przerzutów. W wyniku progresji choroby nowotworowej raka stercza umiera rocznie w Polsce w ostatnich latach około 4000 mężczyzn. Analizując w/w dane i oceniając również przeciwwskazania do zastosowania w/w technologii medycznej w leczeniu HRPC, mogę ocenić <b>liczbę potencjalnych chorych do leczenia w granicach 2000, a liczbę nowych przypadków około 500 rocznie.</b> ”
██████████	„Oszacowanie własne <b>100-120 osób</b> ”.
██████████	„Na podstawie raportów NFZ i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Urologii ok. 40 tys mężczyzn w Polsce jest leczonych hormonalnie w tym większość z powodu zaawansowanego, rozsiańego raka stercza. W Polsce co roku rozpoznaje się ok. 8700 nowych przypadków raka stercza/ drugi co do częstości nowotwór u mężczyzn/, ok. połowa z nich jest leczona radykalnie z zamiarem wyleczenia /prostektomia radykalna, napromienienie z pól zewnętrznych, brachyterapia/. Nie jest znana liczba chorych po zastosowaniu tych metod którzy wymagają leczenia skojarzonego w tym hormonoterapii z powodu większego zaawansowania nowotworu lub i pojawienia się przerzutów. Zakładając, że u prawie wszystkich chorych z zaawansowanym lub rozsianym rakiem leczonych hormonalnie rozwinię się oporność na kastrację, to <b>od 1000 do 2000 rocznie mężczyzn może być kwalifikowanych do leczenia</b> nową generacją leków antyandrogenowych.”
██████████	„Wobec 8268 nowych zachorowań 3892 zgonów z powodu raka prostaty w 2008 roku (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Via Medica 2011), należy obecnie oszacować populację na <b>około 1000 osób, a następnie 300 nowych przypadków spełniających te kryteria rocznie.</b> ”

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

**Tabela 5. Opis interwencji wg ChPL.**

<b>Nazwa produktu leczniczego</b>	<b>Zytiga (octan abirateronu)</b>
-----------------------------------	-----------------------------------

<b>Zarejestrowane dawki i postać</b>	250 mg, tabletki
<b>Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)</b>	L02BX03 (Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne).
<b>Zalecana dawka</b>	<p><b>1000 mg</b> (4 tabletki 250 mg) podawane jednorazowo raz <b>na dobę</b> (co najmniej dwie godziny po posiłku oraz nie należy jeść przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu).</p> <p>Lek należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu, dla których zalecana dawka wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki dobowej zarówno produktu leczniczego Zytiga, jak prednizonu lub prednizolonu należy wznowić leczenie zwykle zalecaną dawką dobową następnego dnia.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy oceniać aktywność aminotransferaz, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zastój płynów należy oceniać co miesiąc. Jednakże, pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii a następnie co miesiąc. U pacjentów z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia produktem Zytiga należy utrzymywać stężenie potasu na poziomie <math>\geq 4,0</math> mM. U pacjentów, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia <math>\geq 3</math>. w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Nie należy wznowiać leczenia produktem Zytiga, aż nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub wartości wyjściowych.</p> <p>Leczenie należy wstrzymać u pacjentów, u których wystąpiło działanie hepatotoksyczne (ponad 5x wzrost ALT lub AST powyżej GGN) oraz zakończyć u chorych, u których wystąpi ciężka hepatotoksyczność (ponad 20 x wzrost ALT lub AST powyżej GGN).</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>Kobiety które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży,</li> <li>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [Klasa C wg Child-Pugh].</li> </ul>
<b>Interakcje z innymi produktami</b>	<p>Podawanie z pokarmem znacząco zwiększa wchłanianie octanu abirateronu. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku razem z pokarmem (nie wolno go podawać razem z nim).</p> <p>W badaniu określającym wpływ octanu abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem) na pojedynczą dawkę deksrometofanu (substrat CYP2D6), całkowite narażenie na deksrometofan (pole pod krzywą AUC) zwiększyło się około 2,9 razy. AUC<sub>24</sub> deksrometofanu, czynnego metabolitu deksrometofanu zwiększyło się o około 33%.</p> <p>Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania leku Zytiga jednocześnie z produktami leczniczymi aktywowanymi lub metabolizowanymi przez CYP2D6, szczególnie z wąskim indeksem terapeutycznym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6 (np.: metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon i tramadol → ostatnie trzy produkty wymagają CYP2D6 do wytworzenia metabolitów czynnych przeciwbólowo).</p> <p>W oparciu o dane <i>in vitro</i>, Zytiga jest inhibitorem wątrobowego enzymu metabolizującego leki CYP2C8 (np.: paklitaksel, repaglinid). Brak jest danych klinicznych dotyczących jego stosowania z lekami metabolizowanymi przez CYP2C8.</p> <p>W oparciu o dane <i>in vitro</i>, Zytiga jest substratem cytochromu CYP3A4. Nie badano w warunkach <i>in vivo</i> wpływu na jego farmakokinetykę silnych inhibitorów CYP3A4 (np.: ketokonazolu, itraconazolu, klarytromycyny, atazanawiru, nefazodonu, sakwinawiru, telitromycyny, rytonawiru, indynawiru, nelfinawiru, worykonazolu) lub induktorów (np.: fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, ryfabutyliny, ryfapentyny, fenobarbitalu). Podczas terapii należy ich unikać lub stosować z zachowaniem ostrożności.</p>

ALT – aminotransferaza alanionowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, GGN – górna granica normy, LHRH – analogi gonadoliberyny (ang. *luteinizing hormone releasing hormone agonist*), AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu.

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Komisja Europejska w dniu 05.09.2011 r. przyznała pozwolenie na dopuszczenie leku Zytiga do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej (nr EU/1/11/714/001) [EPAR 2012]

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR - Summary for the public/human/002321/WC500112861.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002321/WC500112861.pdf).

W dniu 18.12.2012 r. Komisja podjęła decyzję o rozszerzeniu wskazań rejestracyjnych dla niniejszego leku o nową populację z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację u dorosłych mężczyzn, którzy nie mają lub mają łagodne objawy po niepowodzeniu terapią androgenową, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
Procedural steps taken and scientific information after authorisation/human/002321/WC500128548.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002321/WC500128548.pdf)

Amerykańska FDA zarejestrowała lek w dniu 28.04.2011 r. do stosowania w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu karkowego, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię opartą na docetakselu.

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm253139.htm>

W dniu 10.12.2012 r. FDA zatwierdziła rozszerzenie wskazania dla octanu abirateronu (Zytiga) w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację.

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm331628.htm>

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy Zytiga jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:

- leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami 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;
- leczenia, opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel [ChPL Zytiga].

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami 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.

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

**Tabela 6. Wskazania, w których stosowanie ocenianej technologii medycznej jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów klinicznych.**

Ekspert	Opinia
██████████	„Brak innych wskazań do zastosowania tej technologii medycznej”.
██████████	„Wnioskowana technologia może być zastosowana u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu”.
██████████	„Octan abirateronu jest rekomendowany przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne u chorych z rakiem stercza opornym na kastrację i przerzutami u których leczenie systemowa chemioterapia docetakselem nie powiodła się.”
██████████	„Nie są mi znane inne wskazania do stosowania octanu abirateronu niż rak gruczołu krokowego oporny na kastrację po leczeniu docetakselem.”

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Szczegółowe informacje o przedmiotowym świadczeniu podano w rozdziale 2. niniejszego raportu.

Pismem zleającym z dnia 21.03.2013 r. znak: MZ-PL-460-14444-34/GB/13 Minister Zdrowia poprosił także o przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, obejmującego podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Niniejsze świadczenie oceniono w oddzielnym raporcie nr AOTM-OT-431-7/2013.

### 2.3.2. Komparatory

W poniższej tabeli nie zawarto chemioterapii, chociaż wymieniano ją jako opcję do stosowania zarówno w rekomendacji NCCN 2013 (np. docetaksel, mitoksantron w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami z lub bez objawów), jak i opiniach eksperckich, ponieważ oceniane wskazanie dotyczy wskazania, w którym jej zastosowanie nie jest jeszcze wskazane.

**Tabela 7. Informacje o technologiach alternatywnych [EAU 2013, NCCN 2013, EMA, URPL, Obwieszczenie MZ – 22.02.2013 r.].**

Technologie alternatywne	Wytyczne europejskie	Wytyczne amerykańskie	Opinie eksperckie	Rejestracja (rak gr. krokowego)	Finansowanie w Polsce
Obserwacja	tak	tak	tak	nd	nd
Manipulacje hormonalne	nd	tak	tak	tak <sup>D</sup>	tak <sup>E</sup>
Ketokonazol	nd	tak	tak	nie <sup>F</sup>	nie <sup>F</sup>
Kortykosteroidy (prednizon)	nw	tak	nw	tak <sup>A</sup>	tak <sup>C</sup>
Sipuleucel-T	nd	tak	nw	nie	nie
Enzalutamide	nd	tak	nw	w trakcie <sup>B</sup>	nie
Paliatywna radioterapia lub radioizotopy (objawy w kościach)	nw	tak	nw	nd	bd
Badania kliniczne	nw	tak	nw	nd	nd

<sup>A</sup> m.in.: choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym), <sup>B</sup> produkt leczniczy jest w trakcie procesu rejestracji przez EMA, <sup>C</sup> m.in.: w chorobach nowotworowych, <sup>D</sup> w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego w skojarzeniu z analogami LHRH lub kastracją chirurgiczną i/lub u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego i wysokim ryzykiem progresji w monoterapii lub leczeniu adjuwantowym do radykalnej prostatektomii lub radioterapii, <sup>E</sup> nowotwór złośliwy gruczołu krokowego, <sup>F</sup> zarejestrowany i refundowany w zakażeniach grzybiczych, nd – nie dotyczy, nw – nie wymieniono, bd – brak danych.

#### 2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

**Tabela 8. Technologie medyczne stosowane aktualnie w Polsce w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami 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 wg ekspertów klinicznych.**

Ekspert	Opinia
██████████	„Standardowym postępowaniem w Polsce w leczeniu HRPC jest stosowanie chemioterapii opartej na docetakselu, lub mitoksantronie. W/w leczenie jest uzupełnienie lekami przeciwdziałającymi przerzutom w kościach.”
██████████	„Aktualnie po stwierdzeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację jedyną opcją terapeutyczną o potwierdzonym (w badaniach III fazy) działaniu jest chemioterapia oparta na docetakselu.”
██████████	„Możliwości dalszego postępowania i leczenia chorych z rakiem opornym na kastrację są następujące: -przerwanie leczenia hormonalnego i oczekiwanie na powrót hormonozależności, -manipulacje hormonalne: zamiana flutamidu na bikalutamid, zamiana bikalutamidu na flutamid, - podanie ketokonazolu, kortykoidów, -podanie estrogenów/ duże ryzyko powikłań naczyniowo-sercowych/ -chemioterapia systemowa docetaksel, mitoksantron, -szczepionka, -orchiektomia /wycięcie operacyjne jąder/.”
██████████	„W przypadku bezobjawowej progresji raka prostaty z przerzutami opornego na kastrację, nie ma obecnie leków wydłużających parametry klinicznej jak w punkcie 1 (patrz tab. 13). Obecnie stosowanym postępowaniem (niestandardowym) są kolejne manipulacje hormonalne (brak dowodów naukowych na zasadność tego postępowania) lub obserwacja do czasu progresji objawowej przy zachowaniu dożywnie kastracyjnych stężeń testosteronu (operacyjnie lub farmakologicznie). Obydwie metody postępowania są stosowane równie często.”

### 2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

**Tabela 9. Technologie medyczne, które mogą zastąpić octan abirateronu+prednizon w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami 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 wg ekspertów klinicznych.**

Ekspert	Opinia
██████████	„Brak w tej chwili innych technologii medycznych, które mogłyby zastąpić wnioskowaną technologię z podobnym efektem leczniczym. Stosowanie ketokonazolu ze względu na powikłania, mierny efekt leczniczy i złą tolerancję jest bardzo rzadko wdrażane.”
██████████	„Leczenie I linii chorych na zaawansowanego raka prostaty opornego na kastrację, które do tej pory polega wyłącznie na stosowaniu docetakselu, w przypadku chorych w bardzo dobrym stanie ogólnym, bez dolegliwości bólowych oraz bez przerzutów w narządach trzewnych będzie mogło być zastąpione hormonoterapią opartą na octanie abirateronu. Tym samym bardziej toksyczne leczenie – chemioterapia będzie postępowaniem II linii.”
██████████	„Chemioterapia systemowa taksanami/docetaksel/ może być u części chorych zastąpiona leczeniem nową generacją leków antyandrogenowych w tym octanem abirateronu zwłaszcza jeśli istnieją przeciwwskazania do chemioterapii.”
██████████	„Nie ma obecnie technologii, którą wnioskowana zastąpiłaby.”

### 2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

**Tabela 10. Najtańsze technologie medyczne stosowane w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami 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 wg ekspertów klinicznych.**

Ekspert	Opinia
██████████	ketokonazol
██████████	Chemioterapia oparta na docetakselu
██████████	„Orchiektomia/wycięcie jader/ Manipulacje hormonalne”.
██████████	„Najtańsza jest stosowana obecnie obserwacja do czasu progresji wymagającej kwalifikacji do docetakselu, ale jest to postępowanie nieoptymalne jeśli dostępny byłby octan abirateronu.”

### 2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

**Tabela 11. Najskuteczniejsze technologie medyczne stosowane w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami 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 wg ekspertów klinicznych.**

Ekspert	Opinia
██████████	„Brak jest takich technologii. Wdrażamy leczenie chemiczne.”
██████████	Chemioterapia oparta na docetakselu – wyniki badania TAX327
██████████	„Wszystkie przedstawione” w tab. 8 „technologie zgodne z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego i Polskiego Towarzystwa Urologicznego mają ograniczoną skuteczność w opanowaniu raka opornego na kastrację liczoną kilku miesięcznym okresem remisji choroby ale tylko u 1/3, 1/4 chorych, np. ketokonazol przeciętna długość remisji 4 miesiące ale tylko u 25% chorych. Największą skuteczność stwierdzono podczas stosowania docetakselu”.
██████████	„Wnioskowana technologia nie ma obecnie alternatywy.”

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 12. Technologie medyczne zalecane do stosowania w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami 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 wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia
██████████	„Octan abirateronu, MDV 3100 (Enzalutamide)”
██████████	„W aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej rekomendowaną procedurą terapeutyczną u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację jest stosowanie docetakselu”.
██████████	„Brak jednoznacznych rekomendacji towarzystw dla postępowania z chorymi na raka stercza i oporności na kastrację przy braku objawów klinicznych lub skąpoobjawowych. Obecnie rozważa się na podstawie randomizowanego rozległego badania zastosowania octanu abirateronu u tych chorych celem odsunięcia czasu do wystąpienia klinicznych objawów oporności na kastrację i w ten sposób wydłużenia czasu do progresji choroby /COU-AA-302/ oraz czasu przeżycia.
██████████	„Obecnie wytyczne polskie nie precyzują postępowania w tej grupie chorych. Wytyczne NCCN wskazują na silne dowody (kategoria 1) na rzecz stosowania octanu abirateronu, dopuszczając także inne manipulacje hormonalne lub zastosowanie docetakselu przy dynamicznej progresji lub przy masywnym zajęciu wątroby pomimo przebiegu bezobjawowego.”

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

AOTM nie dokonywało wcześniej oceny świadczeń opieki zdrowotnej w przedmiotowym wskazaniu.



### 3. Opinie ekspertów

Tabela 13. Opinie ekspertów dotyczące finansowania octanu abirateronu w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami 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.

Argumenty za finansowaniem ocenianej technologii medycznej	Argumenty przeciw finansowaniu ocenianej technologii medycznej	Własne stanowisko w kwestii finansowania ocenianej technologii medycznej
<p>„W ostatnich zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU), podano zdecydowanie wyższe przeżycie po natychmiastowym wdrożeniu octanu abirateronu rozpoznanej postaci HRPC &gt;27 miesięcy w porównaniu do zastosowanego docetakselu, przeżycie z uzupełnieniem octanu abirateronu od 18 do 22 miesięcy, średnio 18,9 mca. Dobre wyniki leczenia HRPC potwierdzają dwa badania kliniczne z octanem abirateronu po i przed chemioterapią: COU-AA-301 i COU-AA-302. Ostatnie badanie (COU-AA-302; abirateron + prednison vs prednison) wyraźnie wykazało wyższą śmiertelność w obserwowanym okresie w grupie bez abirateronu 34% vs 27%, a ryzyko zgonu w tej grupie zmniejszyło się o 25%. Uzyskano też lepszy w grupie z abirateronem, 57% wzrost dolegliwości bólowych 26,7 mcy vs 18,4 mca i do wdrożenia cytotoksycznej chemioterapii; 25,2 mca vs 16,8 mca. Leczenie było dość dobrze tolerowane, ale obserwowano poważne objawy uboczne u 33% w tym u 10% wymagające odstawienia leku, oraz objawy związane z efektem mineralokortykoidowym leczenia jak: hipokaliemia (17%) i retencja płynów, nadciśnienie tętnicze (22%, obrzęki (28%).”.</p>	<p>„Brak argumentów przeciwnych wdrożeniu tej technologii w leczeniu HRPC.”.</p>	<p>„Wdrożenie tej nowoczesnej technologii w leczeniu HRPC <b>jest moim zdaniem wskazane</b> już po stwierdzeniu progresji biochemicznej i u pacjentów z RGK opornym na kastrację wg znanych i przyjętych kryteriów, przed chemioterapią opartą na docetaxelu. Szczególnie jest to istotne dla pacjentów z przerzutami, ich progresją i z niedokrwistością, ale należy stosować to leczenie ostrożnie u chorych ze znacznym nadciśnieniem tętniczym i zaawansowanymi zmianami w układzie krążenia (sercowo-naczyniowym). Podawanie leków drogą doustną ułatwia stosowanie tego leczenia poza szpitalem i nie wymaga kosztów dodatkowej hospitalizacji jak w przypadku podania docetaxelu po stwierdzeniu stadium HRPC. Należy przeprowadzić analizę efektywności kosztowej wprowadzenia tej technologii medycznej”.</p>
<p>Octan abirateronu jest terapią hormonalną charakteryzującą się zdecydowanie lepszym profilem bezpieczeństwa niż leki o działaniu cytotoksycznym stosowane we wnioskowanym wskazaniu w badaniu COU-AA-302 wykazano znaczącą korzyść ze stosowania abirateronu w zakresie rPFS w porównaniu do placebo.</p> <p>Analiza podgrup badania COU-AA-302 wskazuje na istnienie populacji nie odnoszących wyraźnych korzyści (w zakresie OS) ze stosowania abirateronu: chorzy w stanie sprawności ECOG &gt;0, chorzy z przerzutami do narządów trzewnych, chorzy z wyraźnymi dolegliwościami bólowymi w momencie rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Pośrednie porównanie wyników badania COU-AA-302 z TAX327<sup>1</sup> wskazuje na większy zysk w zakresie zwiększenia mediany OS – 5,2 vs 2,4 mies.; porównywalną redukcję względnego</p>	<p>„W badaniu nie potwierdzono znamiennej korzyści z zwiększenia mediany przeżycia całkowitego pod wpływem abirateronu w porównaniu do placebo.”</p>	<p>„Uważam finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne pod warunkiem ograniczenia populacji chorych. Wykluczenie chorych w gorszym niż ECOG-0 stanie sprawności, z przerzutami poza układem kostnym, z dolegliwościami bólowymi wymagającymi leczenia przeciwbólowego lekami z 2 i 3 stopnia drabiny analgetycznej.”</p>

<sup>1</sup> Publikacje Tannock 2004 i Berthold 2008, w których porównano docetaksel z prednisonem do mitoksantronu z prednisonem u mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami – badanie rejestracyjne docetakselu (*przypis analityka*).

<p>ryzyka zgonu HR 0,79 vs 0,76; przy lepszym profilu tolerancji. Chorzy otrzymujący leczenie octanem abirateronu w pierwszej linii nie będą już go otrzymywali po niepowodzeniu chemioterapii.”</p>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<p>„Oporność na kastrację /hormonooporność/ rozwija się u większości chorych z rozsiałym i zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego leczonych antyandrogenami lub całkowitą blokadą antyandrogenową co wiąże się z progresją choroby nowotworowej – ujawnieniem się objawów/bóle, złamania patologiczne kości, zatrzymanie moczu, niewydolność nerek/ pogorszeniem jakości życia i skróceniem przeżycia. Obecnie u takich chorych celem opanowania choroby stosowane są: manipulacje hormonalne lub systemowa chemioterapia w której lekiem z wyboru jest docetaksel. Wobec pojawienia się nowej generacji leków antyandrogenowych, w tym octan abirateronu o udowodnionym korzystnym działaniu, możliwe jest u części chorych z rakiem opornym na kastrację, bezobjawowym lub skapoobjawowym zastosowanie ich przed systemową chemioterapią.”</p>	<p>Nie podano informacji.</p>	<p>„Octan abirateronu <b>winien być refundowany</b> z środków publicznych u chorych z objawowym lub z niewielkimi objawami rakiem stercza z przerzutami u których ujawniła się oporność na kastrację /hormonooporność/. Octan abirateronu jest bowiem lekiem nowej generacji o działaniu antyandrogenowym, który może u części chorych z taką postacią raka stercza zastąpić dotychczas zalecaną w tych przypadkach chemioterapię taksanami np. docetakselem.”</p>
<b>[REDAKTOWANE]</b>		
<p>1. „Badanie rejestracyjne III fazy (Ryan i wsp. NEJM 2013) wykazało skuteczność octanu abirateronu z prednizonem względem placebo z prednizonem w zakresie wydłużenia czasu do rozpoczęcia chemioterapii, leczenia opioidami z powodu bólu nowotworowego, czasu do progresji PSA i czasu do pogorszenia stanu sprawności u chorych z rakiem prostaty opornym na kastrację i przerzutami odległymi bez objawów lub z objawami o nieznacznym nasileniu. 2. Leczenie octanem abirateronu jest podawane doustnie, nie wymaga hospitalizacji i ma profil toksyczności akceptowalny w grupie wiekowej chorych z rakiem prostaty.”</p>	<p>„Nie wykazano przedłużenia przeżycia całkowitego w badaniu Ryana i wsp. Nie są znane czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie octanem abirateronu”.</p>	<p>„W mojej ocenie wnioskowana technologia <b>zasługuje na finansowanie</b> ze środków publicznych w grupie chorych spełniających kryteria włączenia i wyłączenia badania Ryana i wsp. <b>o ile wynegocjowana z producentem cena leku spełni wymagania ustawowe.</b>”</p>

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 14. Rekomendacje kliniczne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
European Association of Urology (EAU 2013)	Wytyczne dla raka gruczołu krokowego.	Kategoria A (stopień rekomendacji): na podstawie badania klinicznego dobrej jakości i zgodności służącej opracowaniu zaleceń, w tym co najmniej 1 RCT.	Octan abirateronu jest uważany za ważną opcję w II linii ratunkowej terapii hormonalnej w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego z przerzutami. Należy pamiętać, że nie ma jeszcze ostatecznych wyników dotyczących przeżycia całkowitego.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA, 2013	Praktyczne wytyczne kliniczne we wskazaniu nowotworu gruczołu krokowego	Kategoria 1: rekomendacja wydana na podstawie dowodów naukowych o wysokim stopniu wiarygodności i jednomyślnego stanowiska Rady NCCN. Kategoria 2A – rekomendacja wydana na podstawie dowodów naukowych o niskiej wiarygodności oraz jednomyślnego stanowiska Rady NCCN.	Octan abirateronu może być rozważony u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, przed podaniem docetakselu, bez objawów (kategoria 1) lub z małymi objawami (kategoria 2A) jako jedna z opcji dodawana do wtórnej terapii hormonalnej. Octan abirateronu jest zalecany u mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie są kandydatami do chemioterapii (kategoria 1).

### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących ocenianej technologii medycznej. Przeszukano strony internetowe: PBAC, PTAC, CADTH, MHLTC, NICE, HAS, SMC.

Na stronie NICE w dniu 21.02.2013 r. poinformowano o zawieszeniu procesu oceny octanu abirateronu (z prednizolonem) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami, wcześniej nie leczonych chemioterapią, z powodu niemożliwości złożenia przez podmiot odpowiedzialny dokumentów pozwalających na dokonanie oceny. Wytwórca poinformował, że dołoży wszelkich starań, aby złożyć potrzebne, zaktualizowane materiały do końca 2013 r.

<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave27/8>

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13641/62844/62844.pdf>

---

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Według informacji od podmiotu odpowiedzialnego (pismo z dnia 10.04.2013 r., znak JC/MEA/30/04/2013) „produkt leczniczy Zytiga® był dotychczas stosowany i finansowany przez NFZ w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej wyłącznie w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Z tego tytułu wydatki płatnika kształtowały się na poziomie:

██

██

Odnalezione informacje dotyczące przetargów przeprowadzonych przez szpital w czerwcu 2012 r. i w styczniu 2013 r. na zakup produktu leczniczego Zytiga wskazują, że jego cena (bez VAT) wynosi: 15 660 PLN za opakowanie (250 mg po 120 tabl.).

[http://www.szpital.net.pl/index.php?y=1&x=3&id\\_biu=1015](http://www.szpital.net.pl/index.php?y=1&x=3&id_biu=1015) <http://firma.pb.pl/3091508,12285,zakup-leku-abirateron-zytiga>

### 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez podmiot odpowiedzialny (pismo z dnia 10.04.2013 r., znak JC/MEA/30/04/2013) produkt leczniczy Zytiga we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami 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, jest refundowany w Niemczech.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w AOTM przeprowadzono wyszukiwanie własne dowodów naukowych w bazach: Pubmed, Embase, Cochrane Library. Wyszukiwanie obejmowało okres do 25.03.2013 r. Zastosowano w nim słowa kluczowe związane z ocenianym lekiem oraz ogólną jednostką chorobową, czyli rakiem gruczołu krokowego, z wyjątkiem bazy Cochrane, w której wyszukiwanie oparto o słowa kluczowe związane z ocenianym lekiem. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 731 tytułów i abstraktów, które przejrano pod kątem kryteriów włączenia (opisano poniżej).

Dodatkowo w celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej przeszukano strony internetowe: EMA, URPL, FDA.


#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Do analizy efektywności klinicznej włączono 5 odnalezionych przeglądów systematycznych: Agarwal 2012, Cersosimo 2012, Nandha 2012, Beltran 2011 i Sonpavde 2011 dotyczących stosowania octanu abirateronu u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, którzy nie stosowali jeszcze chemioterapii.

Uwzględniono także 1 randomizowane badanie kliniczne: COU-AA-302, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania octanu abirateronu z prednizonem w porównaniu z placebo z prednizonem, u mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

W ocenie bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu lub octanu abirateronu z prednizonem wzięto pod uwagę również 5 badań o niższej jakości: Attard 2012, Efsthathiou 2011, Ryan 2011, Ryan 2010, Attard 2009, Attard 2008 dotyczących pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami lub po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, którzy nie stosowali wcześniej chemioterapii.

Tabela 15. Metodologia analizy efektywności klinicznej opracowanej w AOTM.

Autorzy i rok analizy	Cel opracowania	Data wyszukiwania	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Liczba włączonych dowodów naukowych
 (AOTM), marzec 2013	Ocena efektywności klinicznej octanu abirateronu stosowanego u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie	25.03.2013 r.	<b>Populacja:</b> dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; <b>Interwencja:</b> octan abirateronu podawany z prednizonem/prednizolonem (dawkowanie zgodne z ChPL)*; <b>Komparator:</b> nie określono; <b>Punkty końcowe:</b> nie określono; <b>Rodzaj badań:</b> przeglądy systematyczne, randomizowane badania kliniczne**. <b>Inne:</b> opublikowane w pełnych tekstach.	<ul style="list-style-type: none"><li>• 5 przeglądów systematycznych: Agarwal 2012, Cersosimo 2012, Nandha 2012, Beltran 2011 i Sonpavde 2011</li><li>• 1 RCT: COU-AA-302 (Ryan 2013),</li><li>• 6 badań o niższej jakości: Attard 2012, Efsthathiou 2011, Ryan 2011, Ryan 2010, Attard 2009, Attard 2008.</li></ul>

\*Do oceny bezpieczeństwa włączono także badania, w których podawano abirateron w monoterapii.

\*\* Do oceny bezpieczeństwa włączono także badania obserwacyjne.

Nie opisywano metodyki i wyników przeglądów systematycznych: Agarwal 2012 i Beltran 2011, ponieważ zawarto w nich jedynie informacje o trwaniu badania COU-AA-302 (badanie dokładnie opisano w tab. 17).

Poniżej podano wyniki tylko badań, które obejmowały pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii.

**Tabela 16. Opis metodyki i wyników przeglądów systematycznych włączonych do analizy efektywności klinicznej opracowanej w AOTM.**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Cersosimo 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych (autor nie zadeklarował konfliktu interesów).</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd aktywności 3 nowych leków zatwierdzonych do leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację: sipuleucel-T, kabazytaksel, octan abirateronu.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</b> 1977-czerwiec 2012 (Medline), 2000-2012 (abstrakty z ASCO), przeglądano także piśmiennictwo w publikacjach.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.</p> <p><b>Interwencje:</b> sipuleucel-T, kabazytaksel, abirateron, (Provenge, Jevtana, Zytiga).</p> <p><b>Komparatory:</b> brak danych.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> brak danych.</p> <p><b>Metodyka:</b> badania kliniczne.</p> <p><b>Inne:</b> publikacje w języku angielskim.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> de Bono 2008 (abstrakt) – I/II fazy, Attard 2009, Ryan 2011 – II fazy, Ryan 2012 – III fazy (<b>populacja przed chemioterapią</b>); Danila 2010, Reid 2010 – II fazy, de Bono 2011 – III fazy (populacja po docetakselu)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>W badaniu <u>Attard 2009</u> zaobserwowano <math>\geq 50\%</math> spadek PSA u 28 pacjentów (67%), podczas gdy 30% spadku doświadczyło 71% chorych, a <math>\geq 90\%</math> - 19% osób. 9 pacjentów z 24 z mierzalną chorobą (37,5%) miało regresję zgodną z częściową odpowiedzią. 16% chorych z mierzalną chorobą (66%) nie doświadczyło progresji do 6 miesiąca leczenia. Mediana czasu progresji PSA wyniosła 225 dni. Liczba krążących komórek nowotworowych spadła z <math>\geq 5</math> do <math>&lt; 5</math> komórek/7,5 ml u 10 z 17 osób, z zaobserwowanym <math>\geq 30\%</math> ich zmniejszeniem u 12 z 17 chorych. Pacjentom, którzy doświadczyli progresji choroby po abirateronie podawano deksametazon (0,5 mg/dzień). 30 pacjentów otrzymywało deksametazon przez 12 tygodni lub dłużej po progresji, a 10 osób doświadczyło <math>\geq 50\%</math> spadku PSA, co autorzy badania interpretowali jako odwrócenie oporności na abirateron.</p> <p>W badaniu <u>de Bono 2008</u> u ponad 60% pacjentów raportowano spadek <math>\geq 50\%</math> PSA, a mediana czasu do progresji PSA wyniosła 8,3 miesiąca. 12 z 21 chorych z mierzalną chorobą (57%) osiągnęło częściową remisję.</p> <p>W badaniu <u>Ryan 2011</u> u 79% pacjentów obserwowano <math>\geq 50\%</math> spadek PSA a mediana czasu do progresji PSA wyniosła 16,3 miesiąca. 9 z 13 chorych z mierzalną chorobą (69%) osiągnęło częściową remisję.</p> <p>W badaniu <u>Ryan 2012</u> po okresie obserwacji 22 miesięcy wykazano znamienne statystycznie różnice odnośnie przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby, które wyniosło 8,3 miesiąca w grupie placebo i nie zostało osiągnięte w grupie abirateronu (HR=0,43 [95% CI: 0,35; 0,52], <math>p &lt; 0,0001</math>). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 27,2 miesiące w grupie placebo i nie osiągnięto jej w grupie abirateronu (HR=0,75 [95% Ci: 0,61; 0,93], <math>p=0,0097</math>). W grupie abirateronu obserwowano także istotną poprawę w czasie do rozpoczęcia chemioterapii (25,2 vs 16,8 miesiące, HR=0,58 [95% CI: 0,49; 0,69], <math>p &lt; 0,001</math>), czasie do progresji choroby (11,1 vs 5,6 miesiąca, HR=0,49 [95% CI: 0,42; 0,57], <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Pojawienie się nowych leków w leczeniu zaawansowanego opornego na kastrację raka gruczołu karkowego zwiększyło wybór dla pacjentów, który był ograniczony. Dodatkowe badania określą optymalną sekwencję tych leków, ich rolę w terapii skojarzonej i ich aktywność u pacjentów z wcześniejszą chorobą.</p>
<p><b>Nandha 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak (autor nie zadeklarował konfliktu interesów).</p>	<p><b>Cel:</b> przegląd dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu w opornym na kastrację raku gruczołu</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.</p> <p><b>Interwencje:</b> octan abirateronu.</p> <p><b>Komparatory:</b> brak danych.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> brak danych.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Attard 2008, Ryan 2010 – I fazy, Attard 2009 – II fazy (<b>populacja przed chemioterapią</b>); Danila 2010, Reid 2010 – II fazy, de Bono 2011 – III fazy (populacja po chemioterapii).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>W badaniu <u>Attard 2008</u> zaobserwowano <math>\geq 30\%</math> spadek PSA u 66% pacjentów, <math>\geq 50\%</math> u 57% chorych i <math>\geq 90\%</math> u 29% osób. Mediana czasu do progresji PSA wyniosła 69-558 dni. Częściową odpowiedź wg RECIST obserwowano u 62% chorych. Raportowano także wystąpienie nadciśnienia (30%), hipokaliemii (50%), obrzęku kończyny dolnej (5%). Wzmocnienie migreny i astmy zanotowano u pojedynczych pacjentów.</p> <p>W badaniu <u>Ryan 2010</u> obserwowano <math>\geq 50\%</math> spadek PSA u 55% pacjentów, a mediana czasu do progresji wyniosła 234 dni. U pacjentów otrzymujących ketokonazol vs nieotrzymujących wcześniej ketokonazolu wykazano <math>\geq 50\%</math> spadek PSA u 47 vs 64%, a mediana czasu do progresji wyniosła 283 vs 230 dni. Obserwowano wystąpienie: nadciśnienia (36%), hipokaliemii (24%), obrzęku obwodowego (24%), zmęczenia (67%), nudności (33%), wymiotów (15%), uderzeń gorąca</p>

	<p>krokowego.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> brak danych (PubMed, Cochrane, Medscape, Google i clinicaltrial.org)</p>	<p><b>Metodyka:</b> brak danych.</p> <p><b>Inne:</b> brak danych.</p>	<p>(21%), bólów ciała (27%), anoreksji (21%), bólów głowy (33%), biegunki (30%), zaparc (21%), nadciśnienia 3 stopnia toksyczności (12%), hipokaliemii 3 i 4 stopnia toksyczności (9%).</p> <p>W badaniu <u>Attard 2009</u> wykazano <math>\geq 30\%</math> spadek PSA u 71% pacjentów, 51% u 67% chorych i <math>\geq 90\%</math> u 29% osób. Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 225 dni. Częściowa odpowiedź wg RECIST wystąpiła u 37,5% chorych, spadek krążących komórek nowotworowych <math>&lt; 5/7,5</math> ml zaobserwowano u 59% osób, 33% pacjentów miało odwrócenie odporności w związku z dodaniem deksametazonu. Raportowano wystąpienie nadciśnienia (40%), hipokaliemii (88%), nadmiaru płynów (31%), uderzeń gorąca (10%), bólów głowy (n=4), bólów stawów (n=2), migreny (n=2), astmy (n=1).</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Potrzebne są badania z dłuższym okresem obserwacji do określenia późnych działań niepożądanych po podaniu octanu abirateronu, a także badania pozwalające na ustalenie optymalnej sekwencji lub skojarzenia abirateronu z innymi środkami hormonalnymi, takimi jak MDV3100, które mogą rozszerzyć strategię leczenia opornego na kastrację raka gruczołu karkowego z przerzutami.</p>
<p><b>Sonpavde 2011</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> <i>Institute of Cancer Research.</i></p>	<p><b>Cel:</b> krytyczna analiza roli octanu abirateronu.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa.</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> listopad 2010 (Medline, abstrakty z ESMO i ASCO).</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.</p> <p><b>Interwencja:</b> octan abirateronu.</p> <p><b>Komparatory:</b> brak danych.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> brak danych.</p> <p><b>Metodyka:</b> brak danych.</p> <p><b>Inne:</b> brak danych.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Attard 2008, Ryan 2010 – fazy I, Attard 2009 – fazy I/II (<b>populacja przed chemioterapią</b>); Reid 2010, Danila 2010 – II fazy, de Bono 2010, Scher 2011 (abstrakt) – III fazy (populacja po docetakselu).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>W badaniach I fazy występowały zdarzenia niepożądane głównie 1 lub 2 stopnia toksyczności. W większości związane były z nadmiarem mineralokortykoidów: nadciśnieniem, hipokaliemią i obrzękiem. 2 pacjentów doświadczyło ortostatycznego niedociśnienia (prawdopodobnie z powodu spadku poziomu mineralokortykoidów). Zauważono spadek poziomu PSA <math>\geq 30\%</math>, 50% i 90%, trwający pomiędzy 69 a <math>\geq 578</math> dni, który obserwowano u odpowiednio 14 (66%), 12 (57%) i 6 (29%) pacjentów. Dodanie deksametazonu 0,5 mg/dzień powodowało <math>\geq 30\%</math> spadek PSA u 4 z 15 (26) chorych, którzy mieli progresję na monoterapię abirateronem pomimo wcześniejszej progresji na tę samą dawkę kortykosteroidu i schematu. W innym badaniu potwierdzono spadek PSA <math>\geq 50\%</math> w 12 tygodniu u 18 z 33 pacjentów (55%), w tym 9 (64%) bez wcześniejszego podawania ketokonazolu. Spośród 3 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na ketokonazol, 1 odpowiedział na octan abirateronu. Spośród 15 chorych, którzy byli oporni na ketokonazol, 7 odpowiedziało na octan abirateronu.</p> <p>W badaniach I/II fazy obserwowano odpowiedź PSA <math>\geq 30\%</math>, <math>\geq 50\%</math> i <math>\geq 90\%</math> odpowiednio u 30 (71%), 28 (67%) i 8 (19%) z 42 pacjentów. Dodatkowo 9 z 24 chorych z mierzalną chorobą (37,5%) miało częściową odpowiedź wg RECIST. Spośród 17 osób z oceną krążących komórek nowotworowych, 10 pacjentów (59%) miała ich spadek z <math>\geq 5-7,5</math> ml do <math>&lt; 5-7,5</math> ml, a 12 chorych (70%) spadek <math>\geq 30\%</math>. Mediana czasu do wystąpienia progresji PSA wyniosła 225 dni. Deksametazon podawany w dawce 0,5 mg/dziennie w przypadku progresji choroby odwrócił oporność u 33% z 39 pacjentów niezależnie od wcześniejszego przyjmowania deksametazonu. Mediana czasu do progresji PSA od dodania deksametazonu do zaprzestania terapii wyniosła 151 dni.</p> <p>Octan abirateronu w monoterapii wykazał dobrą tolerancję, pomimo objawów związanych z nadmiarem mineralokortykoidów. Często obserwowano występowanie: hipokaliemii (88%), nadciśnienia (40%) i nadmiaru płynów (31%). Ponadto rejestrowano: uderzenia gorąca (4/42 pacjentów), wzrost transaminaz 3 stopnia toksyczności (2/42 chorych, 5%), bóle głowy 1 stopnia toksyczności (1/42) i bóle stawów 1 stopnia toksyczności (5/42 osoby).</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Octan abirateronu to inhibitor CYP17, który istotnie redukuje poziom androgenów w surowicy bez indukowania znaczącego niewydolności nadnerczy. Podstawowa toksyczność związana z nadmiarem mineralokortykoidów jest do opanowania. Dodanie niskich dawek kortykosteroidów może być potrzebne w kontrolowaniu tych zdarzeń niepożądanych.</p>

W ww. przeglądach systematycznych uwzględniono głównie badania o niższej jakości (I, I/II, II fazy), które włączono do oceny bezpieczeństwa niniejszej technologii medycznej. Tylko w opracowaniu Cersosimo 2012 opisano wyniki z badania Ryan 2012 (okresowa analiza badania III fazy). Niniejsze wyniki są zgodne ze sobą zarówno pod względem skuteczności odnośnie: wystąpienia odpowiedzi PSA ( $\geq 50\%$  spadek PSA: 55-79% pacjentów), wystąpienia częściowej odpowiedzi (37,5-69% chorych), wydłużenia czasu do progresji PSA (69 dni-16,3 miesiąca), jak i bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu, które było związane w większości z nadmiarem mineralokortykoidów: hipokaliemią (24-88%), nadciśnieniem (30-40%), zastojem płynów (5-31%), a także zmęczeniem (67%), bólami (27-33%), uderzeniami gorąca (21%) i zdarzeniami niepożądanymi związanymi z układem pokarmowym (15%-33%).

Tabela 17. Metodyka badań włączonych do analizy efektywności klinicznej [Ryan 2013, raport EMA 2012].

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Porównywane interwencje	Populacja - liczebność	Oceniane punktu końcowe
<p><b>COU-AA-302 (Ryan 2013)</b></p> <p>Badanie międzynarodowe (11 krajów: USA, Kanada, Australia, Belgia, Francja, Niemcy, Grecja, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania), wieloośrodkowe (151 ośrodków), randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepienie, III fazy, <i>superiority</i>.</p> <p><u>Sponsor:</u> Janssen Research &amp; Development. <u>Typ:</u> IIA. <u>Skala Jadad:</u> 4/5.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana= 22,2 miesiąca.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego z przerzutami,</li> <li>progresja PSA wg kryteriów PCWG II lub progresja radiograficzna w tkankach miękkich lub kościach z lub bez progresji PSA,</li> <li>trwająca supresja androgeniczna w surowicy poziom testosteronu <math>&lt; 50</math> ng/dl (1,7 nmol/l),</li> <li>stan sprawności 0-1 wg ECOG,</li> <li>brak objawów lub łagodnie wg BPI-SF (odpowiednio: 0-1 pkt. lub 2-3 pkt.),</li> <li>hematologiczne i chemiczne wartości laboratoryjne mieszczące się w predefiniowanych kryteriach,</li> <li>wcześniejsza terapia antyandrogenami i progresja po wycofaniu,</li> <li>przewidywana długość życia <math>\geq 6</math> miesięcy.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przerzuty do trzewi lub mózgu,</li> <li>wcześniejsza terapia ketokonazolem trwająca <math>&gt; 7</math> dni,</li> <li>wcześniejsza chemioterapia lub terapia biologiczna,</li> <li>stosowanie opiatów w leczeniu bólu związanego z rakiem, w tym kodeiny, dekstropropoksyfenu, aktualnie lub w dowolnym momencie w ciągu 4 tygodni 1 dnia 1 cyklu.</li> </ul>	<p><b>ABI</b> (1 g/dziennie: 4 tabl. po 250 mg)<sup>1</sup> p.o. + <b>PRE</b> (5 mg/2x dziennie) p.o. <b>vs</b> <b>PLC<sup>1</sup> + PRE</b> (5 mg/2x dziennie) p.o.</p>	<p>N= 1 088</p> <p>n=546 (ABI+PRE)</p> <p>n=542 (PLC+PRE)</p> <p>Mediana wieku: 70 lat [zakres: 44; 95]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby,</li> <li>Przeżycie całkowite,</li> <li>Czas do zastosowania opiatów w celu uśmierzania bólu,</li> <li>Czas do rozpoczęcia chemioterapii,</li> <li>Czas do pogorszenia się stopnia sprawności wg ECOG o <math>\geq 1</math>,</li> <li>czas do progresji PSA,</li> <li>odpowiedź PSA,</li> <li>odpowiedź obiektywna,</li> <li>jakość życia,</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>

<sup>1</sup> tabletki podawane co najmniej 1 godzinę przed i 2 godziny po posiłku, p.o. – doustnie, PSA – swoisty antygen sterczowy, PCWG II – 2 Grupa Robocza ds. Badań Klinicznych Raka Prostaty, ECOG – Grupa *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Tabela 18. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu COU-AA-302 (Ryan 2013).

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> ) – <b>OS</b>	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu.
Przeżycie wolne od radiologicznej progresji (ang. <i>radiographic progression-free survival</i> ) – <b>rPFS</b>	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub progresji w zmienionych tkankach miękkich mierzonych przy użyciu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Progresję choroby określano wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST a progresję w obrazie kości wg kryteriów PCWG II. Dodatkowo rPFS była określana przez niezależnego radiologa, który był nieświadomy podziału na grupy badane, a dane dotyczące zgonów były także potwierdzone.
Odpowiedź PSA	Spadek poziomu PSA $\geq 50\%$ w stosunku do wartości początkowych.
Odpowiedź obiektywna	Mierzona wg kryteriów RECIST.



Jakość życia	Mierzona przez sprawozdania pacjentów dotyczące bólu i statusu funkcjonowania.
Wzrost bólu	Wzrost bólu definiowano jako $\geq 30\%$ wzrost wyniku określającego ból w dwóch kolejnych wizytach, mierzonego kwestionariuszem BPI-SF jako średni wynik (zakres od 0 do 10, gdzie wyższa wartość wskazuje pogorszenie bólu) bez spadku stosowania analgetyków.
Spadek stanu funkcjonowania	Spadek w stanie funkcjonowania określono jako zmniejszenie się o $\geq 10$ punktów w całkowitym wyniku mierzonym FACT-P przy jakiegokolwiek wizycie (zakres od 0 do 156, gdzie wyższe wartości wskazują lepszą całkowitą jakość życia).

RECIST – kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), BPI-SF – *Brief Pain Inventory-Short Form*), FACT-P – Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate.

Do oceny bezpieczeństwa włączono także następujące badania o niższej jakości:

- Attard 2012 (prospektywne, jednoośrodkowe), obejmujące 42 pacjentów z opornym na kastrację (poziom testosteronu w surowicy  $< 50$  ng/dl) rakiem gruczołu krokowego z progresją wg PCWG I, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii lub radioizotopów i mają 0-1 stopień sprawności wg ECOG. Pacjenci otrzymywali octan abirateronu w dawce 1000 mg/dziennie przez 1 479 tygodni (28 dniowe cykle).
- Efsthathiou 2011 (jednoośrodkowe, obserwacyjne, otwarte), obejmujące 57 pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby wg PCWG II, z przerzutami do kości. Chorzy charakteryzowali się  $\leq 2$  stopniem sprawności wg ECOG, poziomem testosteronu w surowicy  $\leq 50$  ng/dl (podtrzymywany farmakologicznie lub chirurgicznie), normalnym poziomem potasu w surowicy i właściwym funkcjonowaniem nadnerczy, nerek, wątroby i szpiku. Pacjenci otrzymywali 1 000 mg/dziennie octanu abirateronu i 5 mg/2 x dziennie prednizonu.
- Ryan 2011 (wieloośrodkowe: 5 ośrodków w USA, jednoramienne, otwarte II fazy) 33 pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego z progresją wg PSAWG I (u wszystkich pacjentów obserwowano zmiany w skanie kości) po terapii supresji androgenowej (agonistami LHRH lub orchidektomii, a następnie po wycofaniu antyandrogenów). Dozwolono stosowanie chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zakończonej co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania. Pacjenci charakteryzowali się 0-1 stanem sprawności wg ECOG, właściwym funkcjonowaniem nerek, wątroby, szpiku; poziom potasu w surowicy wynosił  $\geq 3,5$  mmol/l, a poziom testosteronu  $< 50$  ng/dl. Chorzy otrzymywali octan abirateronu w dawce 1000 mg dziennie z prednizonem w dawce 5 mg 2 x dziennie w 28 dniowym cyklach. Terapię kontynuowano do wystąpienia objawów progresji choroby. Analizowana populacja otrzymała mediana 63 tygodni (zakres: 8; 104 tygodnie) leczenia octanem abirateronu z prednizonem, u 15 chorych (46%) leczenie kontynuowano.
- Ryan 2010 (I fazy), obejmujące 33 mężczyzn z histologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego i progresją choroby pomimo terapii supresji androgenowej lub z przerzutami. Na 4 tygodnie przed włączeniem do badania nie można było stosować terapii hormonalnej, kortykosteroidów lub innych leków powodujących spadek poziomu PSA. Pacjenci mieli 0-1 stopień sprawności wg ECOG, kreatyninę w surowicy  $\leq 1,5$  x GGN, bilirubinę  $\leq 1$  x GGN, AST i ALT  $\leq 2,5$  x GGN, potas w surowicy  $\geq 3,5$  mmol/l i poziom kortyzolu  $\geq 18$   $\mu$ g/dl. Octan abirateronu podawano w dawce 1 000 mg/dziennie 12 pacjentom, a także 250 mg/dziennie 6 pacjentom, 500 mg/dziennie 9 chorym, 750 mg/dziennie 6 osobom. 19 chorych (58%) było wcześniej leczonych ketokonazolem.
- Attard 2009 (jednoośrodkowe, jednoramienne, fazy I z rozszerzoną fazą II), obejmujące 42 pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z progresją wg PSAWG I, którym nie podawano jeszcze chemioterapii. Chorzy nie mogli otrzymywać (okres „washout”) terapii przeciwnowotworowej, z wyjątkiem agonistów LHRH, na co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania oraz musiało upłynąć 6 tygodni od zakończenia stosowania bikalutamidu lub nilutamidu. Pacjenci charakteryzowali się poziomem testosteronu w surowicy  $< 50$  ng/dl, normalnym poziomem potasu w surowicy i właściwym funkcjonowaniem szpiku, nerek i wątroby. Chorym podawano octan abirateronu w dawce 1 000 mg/dziennie w 28 dniowym cyklu.
- Attard 2008 (jednoośrodkowe, fazy I), obejmujące 21 wykastrowanych pacjentów z 0-1 stopniem sprawności wg ECOG, histologicznie zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego z progresją wg PSAWG I. Chorzy nie mogli otrzymywać (okres „washout”) terapii przeciwnowotworowej, z wyjątkiem agonistów LHRH, na co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania oraz musiało upłynąć 6 tygodni od zakończenia stosowania bikalutamidu lub nilutamidu. 9 pacjentów przyjmowało octan abirateronu w dawce 1 000 mg/dziennie, a także 3 chorych – 250 mg/dziennie, 3 osób – 500 mg/dziennie, 3 pacjentów – 750 mg/dziennie oraz 3 chorych – 2 000 mg/dziennie.

### 6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

#### Jakość badania COU-AA-302:

- Badanie rozpoczęto w kwietniu 2009 r., jego zakończenie zaplanowano na grudzień 2014 r., w tym zakończenie zbierania danych przewidziano na luty 2014 r. Okres obserwacji zaplanowano na 60 miesięcy (5 lat) lub do czasu zgonu pacjenta, utraty z obserwacji lub wycofania jego zgody.
- Pojedynczą analizę zaplanowano dla pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby – na podstawie zaślepionej opinii centralnego radiologa po wystąpieniu 378 zdarzeń wolnych od progresji, które zapewniłyby 91% moc statystyczną do wskazania HR=0,67 z dwustronnym poziomem istotności=0,01. Kolejne analizy miały także obejmować wyniki dla tego punktu końcowego.
- Pierwszorzędnym punktem końcowym było również przeżycie całkowite, dla którego wystąpienie 773 zdarzeń wskazywałoby z 85% mocą statystyczną – HR=0,80 z dwustronnym poziomem istotności=0,04. Ostateczną analizę wyników dla przeżycia całkowitego zaplanowano właśnie po wystąpieniu 773 zdarzeń. Dla tego punktu końcowego zaplanowano także trzy okresowe analizy, przy czym wyniki dla pierwszej z nich miały obejmować ok. 116 z 773 zdarzeń (15% wszystkich zdarzeń; w połączeniu z niezależną oceną przeżycia wolnego od radiologicznej progresji), drugą analizę zaplanowano po wystąpieniu 311 zdarzeń (40% wszystkich zdarzeń), a trzecią – po zaobserwowaniu 425 zdarzeń (55% wszystkich zdarzeń). Celem zaplanowanych analiz okresowych była wcześniejsza możliwość zakończenia badania, w przypadku wykazania wyższości ocenianej terapii nad komparatorem.
- Na podstawie łącznych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z drugiej analizy okresowej Komitet Monitorujący Dane i Bezpieczeństwo jednomyślnie zalecił odśledzenie badania w lutym 2012 r., a pacjentom otrzymującym placebo pozwolono na przejście do terapii abirateronem.
- Pacjentów stratyfikowano wg stanu sprawności ECOG (0 vs 1).
- Analizę ITT zastosowano do oceny wszystkich wyników skuteczności, a analizę PP (randomizowani pacjenci, którzy otrzymali lek) do oceny bezpieczeństwa stosowania leczenia. Przydzieloną terapię otrzymało 542 z 546 pacjentów z grupy abirateronu z prednizonem i 540 z 542 chorych z grupy placebo z prednizonem. Należy mieć na uwadze, że ocenę odpowiedzi obiektywnej, stabilną chorobę i progresję choroby wg RECIST przeprowadzono na pacjentach, którzy mieli mierzalną chorobę, a więc nie dla populacji ITT.
- W okresie obserwacji utracono 1 osobę z grupy badanej interwencji, natomiast w grupie kontrolnej nie zanotowano żadnych strat. Leczenie przerwano u 376 pacjentów z grupy abirateronu z prednizonem i 454 chorych z grupy placebo z prednizonem, głównie z powodu wystąpienia: progresji choroby (283 vs 351 osób), zdarzeń niepożądanych (40 vs 29 osób) czy wycofania zgody (32 vs 46 osób) [raport oceniający EMA 2012].

### 6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

Dowody wtórne opisano w tab. 16 niniejszego raportu.

Poniżej podano dane z badania COU-AA-302 dotyczące przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, które ucięto 20.12.2010 r. (gdy wystąpiło 13% zgonów) dla pierwszej analizy okresowej oraz 20.12.2011 r. (gdy wystąpiło 43% zgonów) – drugiej analizy okresowej.

Wyniki dla populacji ogółem zaprezentowano zarówno w tabelach, jak i w formie opisowej, natomiast wyniki dla subpopulacji przedstawiono tylko opisowo.

**Tabela 19. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia ABI+PRE vs PLC+PRE [Ryan 2013 i raport EMA 2012].**

Punkt końcowy	Badanie Ryan 2013	ABI+PRE (n=546)		PLC+PRE (n=542)		HR (95% CI)
		n (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	n (%)	Mediana (95% CI) [miesiące]	
Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby	I analiza okresowa	150 (27,5)	no (11,66; no)	251 (46,3)	8,3 (8,12; 8,54)	<b>0,43 (0,35; 0,52)</b>
	II analiza okresowa	271 (49,6)	16,5 (13,80; 16,79)	336 (62,0)	8,3 (8,05; 9,43)	<b>0,53 (0,45; 0,62)</b>

Przeżycie całkowite	II analiza okresowa	147 (26,9)	no (no; no)	186 (34,3)	27,2 (25,95; no)	<b>0,75 (0,61; 0,93)<sup>2</sup></b>
Czas do zastosowania opiatów - ból związany z rakiem	II analiza okresowa	183 (33,5)	no (28,25, no)	235 (43,4)	23,7 (20,24; no)	<b>0,69 (0,57; 0,83)</b>
Czas do rozpoczęcia chemioterapii	II analiza okresowa	220 (40,3)	25,2 (23,26; no)	298 (55,0)	16,8 (14,55; 19,38)	<b>0,58 (0,49; 0,69)</b>
Czas do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG o $\geq 1$ punkt	II analiza okresowa	390 (71,4)	12,3 (11,33; 14,29)	411 (75,8)	10,9 (9,49; 11,76)	<b>0,82 (0,71; 0,94)</b>
Czas do progresji PSA	II analiza okresowa	339 (62,1)	11,1 (8,51; 11,24)	381 (70,3)	5,6 (5,39; 5,59)	<b>0,49 (0,42; 0,57)</b>
Czas do wzrostu bólu	bd	bd	26,7 (bd)	bd	18,4 (bd)	0,82 (0,67; 1,00)
Czas do spadku stanu funkcjonowania wg FACT-P	bd	bd	12,7 (11,07; 14,00)	bd	8,3 (7,39; 10,61)	<b>0,78 (0,66; 0,92)</b>

no – nie osiągnięto, bd – brak danych.

Wyniki z II analizy okresowej wykazały w grupie pacjentów leczonych abirateronem z prednizonem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z prednizonem **istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu: przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby** (o 8,2 miesiąca), **do zastosowania opiatów w związku z bólem nowotworowym, do rozpoczęcia chemioterapii** (o 8,4 miesiąca), **do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG** (o 1,4 miesiąca), **wystąpienia progresji PSA** (o 5,5 miesiąca), **do spadku stanu funkcjonowania wg FACT-P** (o 4,4 miesiąca). Wykazano także **korzystny trend w kierunku wydłużenia mediany czasu przeżycia całkowitego** (nie osiągnięto mediany dla tego punktu końcowego w grupie abirateronu z prednizonem). Pomiędzy opcjami terapeutycznymi nie wykazano istotnych statystycznie różnic w stosunku do mediany czasu do wzrostu bólu.

Ponadto w grupie badanej interwencji w porównaniu z komparatorem wykazano **znamiennie statystyczne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od radiologicznej choroby we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów** wyodrębnionych ze względu na: stopień sprawności (0 i 1), wynik z BPI-SF (0-1 i 2-3) przerzuty do kości (obecność i ich brak), wiek (< 65 lat,  $\geq 65$  lat,  $\geq 75$  lat), wartości wejściowe PSA (ponad i poniżej medianę), wartości wejściowe dehydrogenazy mleczanowej (ponad i poniżej medianę), wartości wejściowe fosfatazy alkalicznej (ponad i poniżej medianę), region (Ameryka Północna, inny), a także **pozytywny trend w stosunku do wydłużenia przeżycia całkowitego w niektórych subpopulacjach pacjentów**, tj.: ze stanem sprawności 0, z wynikami BPI-SF 0-1, z przerzutami do kości, w wieku  $\geq 65$  letni, z wartością wejściową PSA powyżej mediany, z wartością wejściową dehydrogenazy mleczanowej powyżej mediany, z wartością wejściową fosfatazy alkalicznej poniżej mediany, pochodzących z Północnej Ameryki (tym samym nie wykazano różnic dla chorych ze: stanem sprawności 1, z wynikami BPI-SF 2-3, z brakiem przerzutów do kości, w wieku < 65 lat i  $\geq 75$  lat, z wartością wejściową PSA poniżej mediany, z wartością wejściową dehydrogenazy mleczanowej poniżej mediany, z wartością wejściową fosfatazy alkalicznej powyżej mediany, pochodzących z innych regionów).

Tabela 20. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia ABI+PRE vs PLC+PRE [Ryan 2013].

Punkt końcowy	Badanie Ryan 2013	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)*
		ABI+PRE	PLC+PRE		
Odpowiedź PSA	II analiza okresowa	339*/546 (62)	130*/542 (24)	<b>2,59 (2,19; 3,05)</b>	<b>3 (2; 3)</b>
Odpowiedź obiektywna wg RECIST		78*/220** (36)	34*/218** (16)	<b>2,27 (1,59; 3,25)</b>	<b>5 (4; 8)</b>
Stabilna choroba wg RECIST		134*/220** (61)	150*/218** (69)	0,89 (0,77; 1,02)*	nd
Progresja choroby wg RECIST		4*/220** (2)	33*/218** (15)	<b>0,03 (0,01; 0,07)*</b>	<b>8 (5; 12)</b>

\*obliczenia własne na podstawie dostępnych danych, \*\*kryteriami RECIST oceniono pacjentów z mierzalną chorobą wyjściową: 220 pacjentów z grupy ABI+PRE i 218 chorych z grupy PLC+PRE, nd – nie dotyczy.

<sup>2</sup> Dla trzeciej analizy okresowej (gdy wystąpiło 56% zgonów) wyniki ucięto 22.05.2012 r. opublikowano je jedynie w postaci posteru konferencyjnego: HR=0,79 [95% CI: 0,66; 0,96] – dla przeżycia całkowitego.

W grupie octanu abirateronu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem wykazano również **znamiennie statystycznie częstsze występowanie odpowiedzi PSA, odpowiedzi obiektywnej wg RECIST oraz rzadsze występowanie progresji choroby wg RECIST**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie stabilnej choroby wg RECIST.

#### 6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych

Nie dotyczy.

#### 6.1.5. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

###### 6.1.5.1.1. Informacje z raportu

Nie dotyczy.

###### 6.1.5.1.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Nie dotyczy.

###### 6.1.5.1.3. Inne odnalezione informacje

Nie dotyczy.

##### 6.1.5.2. Bezpieczeństwo

Tabela 21. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa leczenia ABI+PRE vs PLC+PRE [Ryan 2013].

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI) <sup>c</sup>	NNT (95% C) <sup>c</sup>
	ABI+PRE (n=542)	PLC+PRE (n=540)		
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	537 (99)	524 (97)	1,02 (1,00; 1,04)	nd
Zdarzenie niepożądane stopnia 3 lub 4	258 (48)	225 (42)	1,41 (1,00; 1,31)	nd
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane	178 (33)	142 (26)	<b>1,25 (1,04; 1,50)</b>	<b>15 (8; 89)</b>
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	55 (10)	49 (9)	1,12 (0,78; 1,61)	nd
Zdarzenie niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia	103 <sup>c</sup> (19)	65 <sup>c</sup> (12)	<b>1,58 (1,19; 2,10)</b>	<b>14 (9; 37)</b>
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu <sup>A</sup>	20 (4)	12 (2)	1,66 (0,82; 3,36)	nd
Zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia toksyczności obserwowane u ≥ 15% pacjentów w obu grupach				
Zmęczenie	212 (39)	185 (34)	1,14 (0,98; 1,34)	nd
Bóle pleców	173 (32)	173 (32)	1,00 (0,84; 1,19)	nd
Bóle stawów	154 (28)	129 (24)	1,19 (0,97; 1,45)	nd
Nudności	120 (22)	118 (22)	1,01 (0,81; 1,27)	nd
Zaparcia	125 (23)	103 (19)	1,21 (0,96; 1,52)	nd
Uderzenia gorąca	121 (22)	98 (18)	1,23 (0,97; 1,56)	nd
Biegunka	117 (22)	96 (18)	1,21 (0,95; 1,55)	nd
Bóle kości	106 (20)	103 (19)	1,03 (0,80; 1,31)	nd
Skurcze mięśni	75 (14)	110 (20)	<b>0,68 (0,52; 0,89)</b>	15 (9; 49)
Bóle kończyn	90 (17)	85 (16)	1,05 (0,80; 1,38)	nd
Kaszel	94 (17)	73 (14)	1,28 (0,97; 1,70)	nd

Zdarzenia niepożądane wybrane na podstawie profilu bezpieczeństwa abirateronu z badań II i III fazy					
Zatrzymanie płynów lub obrzęki	1-4 stopnia	150 (28)	127 (24)	1,18 (0,96; 1,44)	nd
	3-4 stopnia	4 (<1)	9 (2)	0,44 (0,14; 1,43)	nd
Hipokaliemia	1-4 stopnia	91 (17)	68 (13)	1,33 (1,00; 1,78)	nd
	3-4 stopnia	13 (2)	10 (2)	1,30 (0,57; 2,93)	nd
Nadciśnienie	1-4 stopnia	118 (22)	71 (13)	<b>1,66 (1,27; 2,17)</b>	<b>12 (8; 24)</b>
	3-4 stopnia	21 (4)	16 (3)	1,31 (0,69; 2,48)	nd
Zaburzenia serca <sup>B</sup>	1-4 stopnia	102 (19)	84 (16)	1,21 (0,93; 1,57)	nd
	3-4 stopnia	31 (6)	18 (3)	1,72 (0,97; 3,03)	nd
W tym migotanie	1-4 stopnia	22 (4)	26 (5)	0,84 (0,48; 1,47)	nd
	3-4 stopnia	7 (1)	5 (<1)	1,39 (0,45; 4,37)	nd
Wzrost ALT	1-4 stopnia	63 (12)	27 (5)	<b>2,32 (1,51; 3,59)</b>	<b>15 (10; 30)</b>
	3-4 stopnia	29 (5)	4 (<1)	<b>7,22 (2,56; 20,41)</b>	<b>22 (15; 39)</b>
Wzrost AST	1-4 stopnia	58 (11)	26 (5)	<b>2,22 (1,42; 3,48)</b>	<b>17 (11; 37)</b>
	3-4 stopnia	16 (3)	5 (<1)	<b>3,19 (1,18; 8,64)</b>	<b>49 (27; 258)</b>

<sup>A</sup> najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zgonu były zaburzenia generalne, obejmujące progresję, pogorszenie stanu zdrowia fizycznego i infekcje, w tym zapalenie płuc i dróg oddechowych; <sup>B</sup> zaburzenia serca obejmowały chorobę niedokrwienną serca, zawał serca, nadkomorową tachykardię, komorową tachykardię, niewydolność serca, ew. zaburzenia rytmu związane z badaniem, oznaczeniem i objawami, <sup>C</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych (m.in. w programie RevMan), nd – nie dotyczy.

Wyniki z publikacji Ryan 2013 wykazały, że w grupie octanu abirateronu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem **znamiennie statystycznie częściej występowały: jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, nadciśnienie we wszystkich stopniach toksyczności, wzrost ALT we wszystkich stopniach toksyczności i w 3-4 stopniu toksyczności oraz wzrost AST we wszystkich stopniach toksyczności i w 3-4 stopniu toksyczności, a także istotnie statystycznie rzadziej występowały skurcze mięśni.**

Pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic znamienne statystycznych odnośnie: jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia toksyczności, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych 1-4 stopnia toksyczności, tj.: zmęczenia, bólów pleców, bólów stawów, nudności, zaparc, uderzeń gorąca, biegunki, bólów kości, bólów mięśni, kaszlu oraz zdarzeń niepożądanych zarówno w 1-4 stopniu toksyczności, jak i w 3-4 stopniu toksyczności: zatrzymania płynów lub obrzęków, hipokaliemii, zaburzeń serca, migotania serca, a także nadciśnienia w 3-4 stopniu toksyczności.

### Badania niższej jakości

W badaniu Attard 2012 leczenie octanem abirateronu związane było z nadmiarem mineralokortykosteroidów (90,5% chorych), co wpływało na pojawienie się nadciśnienia, hipokaliemii (83,3%) i nadmiaru płynów (w tym pojedynczego przypadku obrzęku kończyny dolnej w 3 stopniu toksyczności oraz pojedynczego przypadku obrzęku płuc w 3 stopniu toksyczności). Ponadto obserwowano 2 przypadki migrenowych bólów głowy (1 z pacjentów miał także hipokaliemię 3 stopnia toksyczności, nadciśnienie 2 stopnia toksyczności i obrzęk kończyny dolnej w 1 stopniu toksyczności, a drugi – hipokaliemię w 1 stopniu toksyczności).

W badaniu Efsthathiou 2011 terapia octanem abirateronu z prednizonem była dobrze tolerowana, a większość zdarzeń niepożądanych była 1 lub 2 stopnia toksyczności. Raportowano wystąpienie 7 zdarzeń prawdopodobnie związanych z leczeniem skojarzonym, takich jak: hiperglikemia związana ze steroidami (n=3), wzrost parametrów wątrobowych (n=2), hipokaliemia, nadciśnienie (n=1). 49 z 57 pacjentów przerwało leczenie z powodu: klinicznych objawów progresji (n=30), obrazu choroby i/lub progresji PSA (n=13), trudności finansowych (n=2), preferencji lekarza (n=2), niedrożności jelit po radioterapii niezwiązana z ocenianą terapią lub chorobą (n=1) i niedokrwiennego zdarzenia mózgowego niezwiązanego z ocenianym lekiem lub chorobą (n=1).

W badaniu Ryan 2011 po leczeniu octanem abirateronu z prednizonem najczęściej występowały zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia toksyczności i znaczeniu klinicznym. U pacjentów obserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, takich jak: zmęczenie (46% osób, w tym u 3% z 3 stopniem toksyczności), uderzenia gorąca (30%), bóle kości (24%, w tym u 3% z 3 stopniem toksyczności), obrzęki obwodowe (24%), bóle stawów (21%, w tym u 3% z 3 stopniem toksyczności), zawroty głowy (21%, w tym u

3% z 3 stopniem toksyczności), hipokaliemia (21%, w tym u 3% z 3 stopniem toksyczności), bóle pleców (18%, w tym u 3% z 3 stopniem toksyczności), nadciśnienie (18%, w tym u 3% z 3 stopniem toksyczności), skurcze mięśni (18%), zaparcia (15%), wybroczyny (15%), hiperbilirubinemia (15%), hiperglikemia (15%, w tym u 3% z 3 stopniem toksyczności), stłuczenia (12%), nudności (12%), bóle mięśniowo-kostne (12%), bóle kończyn (12%), infekcje górnych dróg oddechowych (12%), wymioty (12%). Ponadto wystąpił pojedynczy przypadek nadkomorowej arytmii i trzepotania przedsionków w 3 stopniu toksyczności. Terapię przerwano z powodu: ponownej progresji choroby (42% pacjentów), zdarzeń niepożądanych (9%) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (6%).

W badaniu Attard 2009 po podaniu octanu abirateronu obserwowano objawy związane z wtórnym nadmiarem mineralokortykoidów: hipokaliemii (37/42 chorych, 88%), nadciśnienia (17/42 chorych, 40%) i nadmiaru płynów (13/42 chorych, 31%). Ponadto raportowano wystąpienie: uderzeń gorąca (4/42 pacjentów, 9,5%), bólów głowy 1 stopnia toksyczności (4/42 chorych, 9,5%), bólów stawów 1 stopnia toksyczności (5/42 chorych, 12%), a także bezobjawowego wzrostu transaminazy w 3 stopniu toksyczności (2/42 pacjentów<sup>3</sup>, 5%) oraz w 2 stopniu toksyczności (1/42 chorych<sup>4</sup>, 2,4%).

W badaniu Ryan 2010 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie, nadciśnienie, bóle głowy, nudności i biegunka. Dominowały głównie zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia toksyczności. Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: nadciśnienie (n=4), hipokaliemia (n=2), zaparcia, biegunka, osłabienie mięśni i bóle stawów (n=1). 1 pacjent, który otrzymywał octan abirateronu w dawce 500 mg doświadczył hipokaliemii w 4 stopniu toksyczności. Zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia toksyczności wystąpiły u 7 z 19 pacjentów (37%), którzy byli leczeni wcześniej ketokonazolem i u 6 z 11 chorych (55%), którzy nie otrzymywali ketokonazolu.

W badaniu Attard 2008 u 9 pacjentów, którym podawano octan abirateronu w dawce 1000 mg wystąpiły: hipokaliemia (n=5), nadciśnienie (n=2), bóle głowy, duszność/charczenie, zmęczenie, uderzenie gorąca (n=1). U 3 pacjentów, którzy otrzymywali octan abirateronu w dawce 2000 mg wystąpiły: hipokaliemia, nadciśnienie (n=2), obrzęk obwodowy (n=1). Po niższych dawkach octanu abirateronu < 1000 mg raportowano: 2 przypadki anoreksji, uderzeń gorąca, nadciśnienia, hipokaliemii oraz pojedyncze przypadki: zmęczenia, zaniku jąder, wzrost ALT/AST, wysypki, zaburzenia smaku, a także hipokaliemii 3 stopnia toksyczności.

### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga

W badaniach klinicznych oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zytiga niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 21% vs 11%, nadciśnienie 16% vs 11% i zastój płynów (obrzęk obwodowy) 26% vs 20%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zytiga stwierdzano hipokaliemię 3. i 4. stopnia toksyczności oraz nadciśnienie 3. i 4. stopnia toksyczności u odpowiednio 4% i 2% pacjentów. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejszało częstość i nasilenie tych działań niepożądanych.

Tabela 22. Działania niepożądane związane z octanem abirateronu wg ChPL Zytiga (aktualizacja 25.01.2013 r.)

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Infekcje dróg moczowych,</li><li>• Hipokaliemia,</li><li>• Nadciśnienie tętnicze krwi,</li><li>• Obrzęk obwodowy.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertriglicerydemia,</li><li>• Niewydolność serca*,</li><li>• Dusznicza bolesna, niemiaryowość,</li><li>• Migotanie przedsionków,</li><li>• Częstoskurcz,</li><li>• Niestrawność,</li><li>• Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej,</li><li>• Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej,</li><li>• Wysypka,</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Niewydolność nadnerczy.</li></ul>

<sup>3</sup> Zdarzenie wystąpiło w 10 i 27 tygodniu po podaniu octanu abirateronu, przerwanie terapii spowodowało zniknięcie objawów. U 1 pacjenta wznowiono leczenie octanem abirateronu w dawce 750 mg i ponownie wystąpił wzrost transaminazy.

<sup>4</sup> Zdarzenie wystąpiło w 16 tygodniu po podaniu octanu abirateronu w dawce 1000 mg, ale ustąpiło po tymczasowym przerwaniu leczenia, dalej kontynuowano terapię dawką 750 mg.

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Krwimocz,</li><li>• Złamania**</li></ul>	
--	--	--

\* niewydolność serca obejmuje także: zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory i zmniejszenie frakcji wyrzutowej, \*\*złamania obejmują wszystkie złamania poza złamaniami patologicznymi.

Informacje o bezpieczeństwie stosowania octanu abirateronu w populacji dorosłych pacjentów z oporną na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel znajdują się w raporcie nr AOTM-OT-431-7/2013.

#### 6.1.5.2.1. Informacje z raportu

Nie dotyczy.

#### 6.1.5.2.1. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Nie dotyczy.

#### 6.1.5.2.2. Inne odnalezione informacje

Na stronie EMA podano działania niepożądane opisane powyżej w ChPL Zytiga. Dodatkowo poinformowano, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas leczenia abirateronem należały: zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji, nieprawidłowe wartości badań diagnostycznych oraz zaburzenia serca (*European database of suspected adverse drug reaction report system EudraVigilance* prowadzony przez EMA). <http://www.adrreports.eu/dashboards/20130402/product/ZYTIGA.pdf>

Na stronie FDA odnaleziono następujące dane:

- 1) do działań niepożądanych dodano złamania (lipiec 2012 r.),
- 2) należy unikać podawania produktu Zytiga z substratami CYP2D6, które mają niski indeks terapeutyczny. Jeśli nie można zastosować alternatywnego leczenia, zaleca się ostrożność i rozważenie redukcji dawki substratu CYP2D6 (wrzesień 2012 r.),
- 3) w ostrzeżeniach i przeciwwskazaniach dodano: możliwość wystąpienia nadciśnienia, hipokaliemii i zastoju płynów jako konsekwencję wzrostu poziomu mineralokortykoidów; w dwóch RCT zaobserwowano wystąpienie niewydolności kory nadnerczy u 0,5% pacjentów przyjmujących produkt Zytiga vs 0,2% u chorych otrzymujących placebo, a także wzrostu ALT lub AST w 3 lub 4 stopniu toksyczności ( $\geq 5x$  GGN) u 4% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Zytiga, typowo podczas pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (grudzień 2012 r.).
- 4) do najczęstszych działań niepożądanych ( $\geq 5\%$ ) zaliczono: obrzęk lub dyskomfort stawów, hipokaliemię, obrzęki, dolegliwości mięśni, uderzenia gorąca, biegunkę, zakażenia układu moczowego, kaszel, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, częste oddawanie moczu, moczenie nocne, niestrawność, złamania i zakażenia górnych dróg oddechowych (wrzesień 2012 r.),
- 5) zaktualizowano najczęstsze zdarzenia niepożądane ( $\geq 10\%$ ), do których włączono: zmęczenie, opuchliznę stawów lub dyskomfort, obrzęki, uderzenia gorąca, biegunki, wymioty, kaszel, nadciśnienie, duszności, infekcje układu moczowego i słuczenia (grudzień 2012 r.),
- 6) zaktualizowano najczęściej występujące nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych ( $> 20\%$ ), tj.: anemię, podwyższoną fosfatazę zasadową, hipertriglicydemię, limfopenię, hipercholesterolemię, hiperglikemię, podwyższoną ALT i AST, hipofosfatemię oraz hipokaliemię (grudzień 2012 r.).

## 6.2. Analiza ekonomiczna

### 6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Nie dotyczy.

### 6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Nie dotyczy.

---

**6.2.3. Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych)**

Nie dotyczy.

**6.2.4. Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych)**

Nie dotyczy.

**6.2.5. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej**

**6.2.5.1. Informacje z raportu**

Nie dotyczy.

**6.2.5.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej**

Nie dotyczy.

**6.2.5.3. Inne odnalezione informacje**

Nie dotyczy.

**6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Nie dotyczy.

**6.3.1. Metodologia oceny**

Nie dotyczy.

**6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM**

Nie dotyczy.

**6.3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM**

Nie dotyczy.

**6.3.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia**

**6.3.4.1. Informacje z raportu**

Nie dotyczy.

**6.3.4.2. Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM**

Nie dotyczy.

**6.3.4.3. Informacje z innych źródeł**

Nie dotyczy.

**6.3.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne**

Nie dotyczy.



## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

### 7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Wszyscy eksperci klinicznie wypowiedzieli się pozytywnie odnośnie finansowania ocenianej technologii medycznej. Jeden z nich uzależnił swoją opinię od wynegocjowanej z producentem ceny (powinna spełnić wymagania ustawowe). Podkreślono fakt, że jest to lek nowej generacji o działaniu antyandrogenowym, posiada łatwą drogę podania (doustną), w związku z czym leczenie nim nie wiąże się z dodatkowymi kosztami hospitalizacji. Jeden z ekspertów zauważył także konieczność przeprowadzenia analizy efektywności kosztowej. Dwóch z czterech ekspertów podkreśliło, że octan abirateronu powinien być finansowany w konkretnej grupie pacjentów (wg jednego z nich wykluczeni powinni być chorzy z gorszy niż 0 stanie sprawności wg ECOG, z przerzutami poza układ kostny, z dolegliwościami bólowymi wymagającymi leczenia przeciwbólowego lekami z 2 i 3 stopnia drabiny analgetycznej, a wg drugiego kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia powinny być zgodne z tymi z badania Ryan 2013).

### 7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, obejmującego **podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami 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** (na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych).

Rak gruczołu krokowego to złośliwy nowotwór wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W Polsce plasuje się on na 2. miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe i stanowi 12,7% wszystkich nowotworów.

Leczenie octanem abirateronu zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).

W Polsce w zaleceniach klinicznych nie określono postępowania w przedmiotowym wskazaniu. Na podstawie opinii ekspertów i danych literaturowych świadczeniem alternatywnym dla octanu abirateronu w niniejszym wskazaniu może być obserwacja lub manipulacje hormonalne.

#### Analiza kliniczna

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w AOTM włączono 5 opracowań wtórnych (Agarwal 2012, Cersosimo 2012, Nandha 2012, Beltran 2011 i Sonpavde 2011) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne (COU-AA-302). Dodatkowo w analizie bezpieczeństwa dodatkowo 5 badań o niższej jakości (Attard 2012, Efstathiou 2011, Ryan 2011, Ryan 2010, Attard 2009, Attard 2008).

Wyniki opracowań wtórnych oparto głównie na danych z badań o niższej jakości, tylko w jednym z nich (Cersosimo 2012) podano wyniki z badania COU-AA-302.

W badaniu COU-AA-302 (Ryan 2013 – II analiza okresowa) w grupie pacjentów leczonych abirateronem z prednizonem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z prednizonem wykazano **istotny statystycznie spadek ryzyka: przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby, zastosowania opiatów w związku z bólem nowotworowym, rozpoczęcia chemioterapii, pogorszenia stopnia sprawności (wg ECOG), progresji PSA i pogorszenia stanu funkcjonowania (FACT-P)**. Ponadto w grupie przyjmującej octan abirateronu z prednizonem w porównaniu z grupą placebo z prednizonem wykazano **znamienny statystycznie wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi PSA, odpowiedzi obiektywnej (wg RECIST) oraz spadek prawdopodobieństwa występowania progresji choroby (wg RECIST)**. Wykazano także **pozytywny trend w stosunku do wydłużenia przeżycia całkowitego** w grupie ocenianej interwencji

(nie osiągnięto mediany, brak ostatecznych danych) w porównaniu z kontrolą. Pomiędzy analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wzrostu bólu oraz prawdopodobieństwa wystąpienia stabilnej choroby (wg RECIST).

W grupie octanu abirateronu z prednizonem w porównaniu do placebo z prednizonem wykazano **znamienny statystycznie zwiększenie ryzyka** występowania: **jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, nadciśnienia** we wszystkich stopniach toksyczności, **wzrostu ALT** we wszystkich stopniach toksyczności i w 3-4 stopniu toksyczności **oraz wzrostu AST** we wszystkich stopniach toksyczności i w 3-4 stopniu toksyczności, a także **istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka** występowania **skurczy mięśni**. Pomiędzy grupami terapeutycznymi nie wykazano różnic znamienne statystycznych odnośnie: jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia toksyczności, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych 1-4 stopnia toksyczności, tj.: zmęczenia, bólów pleców, bólów stawów, nudności, zaparć, uderzeń gorąca, biegunki, bólów kości, bólów mięśni, kaszlu oraz zdarzeń niepożądanych zarówno w 1-4 stopniu toksyczności, jak i w 3-4 stopniu toksyczności: zatrzymania płynów lub obrzęków, hipokaliemii, zaburzeń serca, migotania serca, a także nadciśnienia w 3-4 stopniu toksyczności.

Należy mieć na uwadze, że powyższe dane pochodzą z II analizy okresowej (gdy wystąpiło 43% zgonów), a zakończenie zbierania ostatecznych danych przewidziano na luty 2014 r. (gdy wystąpi 773 zdarzeń, czyli 100% zgonów).

W badaniach o niższej jakości po podaniu octanu abirateronu z prednizonem lub samego octanu abirateronu obserwowano najczęściej zdarzenia niepożądane związane z nadmiarem mineralokortykoidów: hipokaliemię (21-88%), nadciśnienie (18-40%), zastój płynów (5-31%), a także zmęczenie (46-67%), różnego rodzaju bóle (9,5-33%), uderzenia gorąca (9,5-30%) i zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym (12%-33%). W ChPL Zytiga do najczęstszych działań niepożądanych, oprócz tych związanych z nadmiarem mineralokortykoidów, zaliczono infekcje dróg moczowych.

#### **Analiza wpływu na budżet**

W związku z faktem, że nie otrzymano danych z NFZ, nie przeprowadzono analizy wpływu na budżet.

## 8. Piśmiennictwo

- Agarwal 2012 Agarwal N., et al., Novel Molecular Targets for the Therapy of Castration-Resistant Prostate Cancer. *EUROPEAN UROLOGY* 61 (2012) 950-960
- Attard 2008 Attard G, et al., Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of CYP17, Abiraterone Acetate, Confirms That Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven. *J Clin Oncol* 2008; 26:4563-4571
- Attard 2009 Attard G, et al., Selective Inhibition of CYP17 With Abiraterone Acetate Is Highly Active in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3742-3748
- Attard 2012 Attard G, et al., Clinical and Biochemical Consequences of CYP17A1 Inhibition with Abiraterone Given with and without Exogenous Glucocorticoids in Castrate Men with Advanced Prostate Cancer *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 507-516
- Beltran 2011 Beltran H., et al., New Therapies for Castration-Resistant Prostate Cancer: Efficacy and Safety. *EUROPEAN UROLOGY* 60 (2011) 279-290
- Cersosimo 2012 Cersosimo R.J., New Agents for the Management of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Ann Pharmacother* 2012;46:1518-28
- ChPL Zytiga Charakterystyk Produktu Leczniczego Zytiga (aktualizacja z 25.01.2013 r.) [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)
- Efstathiou 2011 Efstathiou E., et al., Effects of Abiraterone Acetate on androgen Signaling in Castrate-Resistant Prostate Cancer in Bone. *J Clin Oncol* 2011; 30:637-643
- EMA Strona internetowa Europejskiej Agencji ds. Leków <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- EPAR 2012 Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające dla leku Zytiga (aktualizacja z 12.2012 r.) [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002321/WC500112861.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002321/WC500112861.pdf)
- EAU 2013 Heidenreich A (red.), et al., Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2013 [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Prostate\\_Cancer\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf)
- FDA Strona internetowa Food and Drug Administration <http://www.fda.gov/>
- KRN Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
- Krzemieniecki 2012 Krzemieniecki K. Rak gruczołu krokowego. Gajewski P. (red) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2012, str. 2161-2164
- Nandha 2012 Nandha R., Abiraterone acetate: A novel drug for castration-resistant prostate carcinoma. *Journal of Postgraduate Medicine* July 2012 Vol 58 Issue 3
- NCCN 2013 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guideline). Prostate Cancer. Version 2.2013 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
- NICE Strona internetowa National Institute for Health and Care Excellence <http://www.nice.org.uk/>
- Obwieszczenie MZ – 22.02.2013 OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/obwieszczenie\\_leki\\_22022013.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_22022013.pdf)
- Prescrire 2013 Second-line treatment of metastatic prostate cancer. Prednisone and radiotherapy for symptom relief. Translated from Rev Prescrire December 2012; 32 (350): 921-926
- Przetarg – Zytiga (cena) Ogłoszenie wyników postępowania (27.06.2012 r.) Szpitala im. Stanisława Leszczyńskiego ul. Raciborska 26, 40-074 Katowice w sprawie zakupu leku Zytiga (250 mg x 120 tabl.) [http://www.szpital.net.pl/index.php?y=1&x=3&id\\_biu=1015](http://www.szpital.net.pl/index.php?y=1&x=3&id_biu=1015)  
Ogłoszenie o udzieleniu zamówienia na zakup leku Abirateron – Zytiga, data zamieszczenia 18.04.2013 r. <http://firma.pb.pl/3091508.12285.zakup-leku-abirateron-zytiga>
- PUO 2011 Borówka A., et al. Rak gruczołu krokowego. Krzakowski M. (red) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Tom 1, Polska Unia Onkologii, Via Medica, Gdańsk, 2011
- Raport EMA 2012 Raport oceniający Europejskiej Agencji ds. Leków (z 15.11.2012 r.) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002321/WC500137814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500137814.pdf)
- Ryan 2010 Ryan Ch.J., et al., Phase I Clinical Trial of the CYP17 Inhibitor Abiraterone Acetate Demonstrating Clinical Activity in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Received Prior Ketoconazole Therapy, *J Clin Oncol* 2010; 28:1481-1488
- Ryan 2011 Ryan Ch.J., et al., Phase II Study of Abiraterone Acetate in Chemotherapy-Naïve Metastatic

---

	Castration-Resistant Prostate Cancer Displaying Bone Flare Discordant with Serologic Response. Clin Cancer Res 2011; 17(14); 4854–61
Ryan 2013	Ryan Ch.J., et al., Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J Med 2013;368:138-48
Sonpavde 2011	Sonpavde G., et al., The Role of Abiraterone Acetate in the Management of Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature. EUROPEAN UROLOGY 60 (2011) 270-278
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>

## **9. Załączniki**

AW-1. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych.