



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-26/2011

Warszawa, czerwiec 2011

[REDACTED]

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

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

Następujący eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów (złożyli Oświadczenie o Braku Konfliktu Interesów):

[REDACTED]

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT/Prezes AOTM opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia (złożyli Deklarację Konfliktu Interesów):

[REDACTED]

Zastosowane skróty:

- AAP** - (abiraterone acetate + prednisolone) schemat leczenia: octan abirateronu i prednizon
- AIAT** - Aminotransferaza alaninowa
- AspAT** - Aminotransferaza asparaginianowa
- CAB** – complete androgen blockade
- CRPC** - Castration Resistant Prostate Cancer
- CT** – computed tomography
- CTC [count]** - circulating tumor cell (liczba krążących we krwi komórek nowotworowych)
- CTCAE** – Common Terminology Criteria for Adverse Events
- DDD** – defined daily dose
- DRE** – digital rectum examination
- ECOG** – Eastern Cooperative Oncology Group
- EMA** – European Medicines Agency
- FDA** - Food and Drug Administration
- Gl. s.** – Gleason score (skala Gleasona)
- Gy** – gray (jednostka dawki pochłoniętej)
- i.v.** – intravenous (dożylny)
- LBI-HTA** – Ludwig Boltzmann Institut - HTA
- LHRH** - luteinizing hormone releasing hormone
- MR** – magnetic resonance
- NETSCC** – NIHR [National Institute for Health Research], Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre
- NCCN** - National Comprehensive Cancer Network
- NCPE** – National Centre for Pharmacoeconomics
- n/d** – nie dotyczy
- OA** – octan abirateronu
- pc** – post cibum (po posiłku)
- PLA** – placebo
- PP** - (placebo + prednisolone) schemat leczenia zawierający placebo i prednizon.
- PRD** - prednizon
- PSA** - Prostate Specific Antigen
- PTO** – Polskie Towarzystwo Onkologiczne
- PTU** – Polskie Towarzystwo Urologiczne
- PUO** – Polska Unia Onkologii
- QoL** – Quality of Life
- RGK** – Rak Gruczołu Krokowego
- TNM** – Klasyfikacja zaawansowania klinicznego nowotworów T(umor) N(odus) M(etastases)
- TRU-CUT** – biopsja gruboigłowa
- TRUS** – transrectal ultrasonography

UICC - Union for International Cancer Control

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

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

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	7
2.	Problem decyzyjny	9
2.1.	Problem zdrowotny	9
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	14
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	14
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	14
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	15
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	16
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	16
2.3.1.	Interwencje	16
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	18
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	18
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	18
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	18
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	19
2.3.2.	Komparatory	19
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	21
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	22
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	22
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	22
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	23
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	23
3.	Opinie ekspertów	24
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	26
4.1.	Rekomendacje kliniczne	26
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	30
5.	Finansowanie ze środków publicznych	31
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	31
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	31
6.	Wskazanie dowodów naukowych	32
6.1.	Analiza kliniczna	32
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	32
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	32
6.1.3.	Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych	32
6.1.4.	Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych	32
6.1.5.	Wyniki analizy klinicznej	34

6.1.5.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	34
6.1.5.1.1.	Informacje z raportu	34
6.1.5.1.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	34
6.1.5.1.3.	Inne odnalezione informacje.....	40
6.1.5.2.	Bezpieczeństwo	41
6.1.5.2.1.	Informacje z raportu	41
6.1.5.2.1.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	41
6.1.5.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	42
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	44
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	44
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi.....	44
6.2.3.	Analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych).....	44
6.2.4.	Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych).....	44
6.2.5.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej	45
6.2.5.1.	Informacje z raportu	45
6.2.5.2.	Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej.....	45
6.2.5.3.	Inne odnalezione informacje.....	46
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	46
6.3.1.	Metodologia oceny	46
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	46
6.3.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia wykonana w/dla AOTM.....	46
6.3.4.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	47
6.3.4.1.	Informacje z raportu	47
6.3.4.2.	Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM	47
6.3.4.3.	Informacje z innych źródeł	47
6.3.5.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	47
7.	Podsumowanie.....	48
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	48
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	48
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	49
8.	Piśmiennictwo	54

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 11-12-06, MZ-PLA-460-12509-64/GB/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 12-09-30

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel

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

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)

Narodowy Fundusz Zdrowia, ul. Grójecka 186, 02-390 Warszawa

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

n/d

Data sporządzenia wniosku

n/d

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

n/d

Wnioskowana technologia medyczna:

Octan abirateronu (Zytiga®)

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

Oporny na kastrację, rak gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel

Wnioskodawca (pierwotny):

Narodowy Fundusz Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

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

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

1. mitoksantron (w ramach importu docelowego): MITRON® (Reyon Pharm), MITOXANTRON® (Sun Pharmaceutical ind), MITOXANTRONE EBWE® (EBEWE Pharma)
2. kabazytaksel: JEVTANA® (sanofi-aventis Sp. z o.o.)
3. docetaksel: TAXOTERE® (Aventis Pharma S.A.)

2. Problem decyzyjny

Zlecenie

Niniejszy raport został przygotowany na zlecenie MZ, pismo z dnia 05.12.2011r., znak MZ-PLA-460-12509-64/GB/11.

Zlecenie wydano na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Wniosek dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych na zasadzie art. 31e ust. 2 Ustawy z dnia 24 sierpnia 2004r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w przedmiocie **usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych** realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej **lub dokonania zmiany sposobu finansowania** świadczenia *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*. Termin wydania rekomendacji to koniec września 2012 roku.

Wobec braku kompletu analiz farmakoekonomicznych, w piśmie z dnia 19.04.2012r., Minister zaakceptował zaproponowany przez Agencję sposób realizacji niniejszego zlecenia jako oceny skróconej. Ocena zawierałaby analizę efektywności klinicznej, bezpieczeństwa, przeprowadzoną w oparciu o wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, rekomendacje kliniczne i finansowe, stanowiska eksperckie oraz dane NFZ dotyczące wielkości populacji i finansowania technologii medycznej.

W dniu 5 czerwca 2012 r. P. Odp. dostarczył Analizę Problemu Decyzyjnego oraz Analizę Kliniczną. Po zapoznaniu się z treścią analizy klinicznej stwierdzono, iż zawiera ona opis tych samych badań, które uwzględniono w niniejszym raporcie. Mając to na uwadze i uwzględniając tryb realizacji zlecenia (ocena skrócona) oraz fakt, iż analizy wpłynęły do Agencji w końcowym etapie prac nad niniejszym raportem analizy nie będą uwzględniane całościowo w procesie oceny octanu abirateronu.

Do dnia złożenia niniejszej analizy nie otrzymano danych finansowych z NFZ.

Zgodnie z Art. 70 Ustawy o refundacji świadczenia z chemioterapii niestandardowej będą realizowane do 31.12.2013 r.

2.1. Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego - ICD-10 C61

Wskazanie: oporny na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel

Epidemiologia

Liczba zachorowań w roku 2009 dla rozpoznania C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) – 9 142

Liczba zgonów – 4 042

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych <http://85.128.14.124/krn/> [1]

Prognoza Zakładu Epidemiologii CO w Warszawie przewiduje 13 394 nowych zachorowań na RGK w 2015 roku oraz wzrost zapadalności w latach 2010-2015 na poziomie 6,7% rocznie [2].

Wykrywalność RGK w ostatnim dwudziestoleciu zwiększa się dynamicznie, głównie dzięki upowszechnieniu oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, prostate-specific antygen) w surowicy (umożliwia to wykrywanie bezobjawowych raków). Roczne tempo zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5% (wzrost umieralności jest jednak mniejszy) [3]

Dostępne sposoby leczenia

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie hormonalne wynosi 18–24 miesiące i po tym okresie dochodzi do wystąpienia stanu hormonoodporności [4]. W tym okresie mogą być stosowane:

- Mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem
- Kabazytaksel

- Radioterapia paliatywna
- Leczenie objawowe

Problem zdrowotny

Charakterystyka kliniczna

Rak gruczołu krokowego powstaje pierwotnie w obwodowej strefie gruczołu krokowego. Najczęściej ma charakter wielogniskowy. Charakterystyczną cechą jest szerzenie się wzdłuż przestrzeni okołonerwowych. Początkowo jest ograniczony do narządu, a następnie dochodzi do zwiększenia masy nowotworu oraz do naciekania tkanek sąsiadujących (stadium miejscowego zaawansowania). W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych. Naciekanie RGK może doprowadzić do zajęcia szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstania wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów narządowych.

Przerzuty RGK powstają w wyniku rozprzestrzenienia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. W pierwszej kolejności zostają zajęte węzły chłonne zastłone oraz węzły znajdujące się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty krwiopochodne stwierdza się najczęściej w kościach, rzadziej w innych narządach (płuca, mózg, wątroba). Przerzuty do kości mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno–lityczny i występują zwykle w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich. Przerzuty szerzą się w obręb przestrzeni wypełnionych przez szpik kostny i powodują zmniejszenie jego ilości z następującą niedokrwiistością [3].

Objawy

Rak gruczołu krokowego we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie powoduje objawów klinicznych. U niektórych chorych występują objawy i dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, będące raczej następstwem współistnienia łagodnego rozrostu gruczołu. Niekiedy pierwszym objawem raka uogólnionego są bóle kostne w przebiegu przerzutów [3].

Rozpoznanie

U części chorych RGK można wykryć na podstawie badania palcem przez odbytnicę (łac. *per rectum*). Wartość diagnostyczna tego badania jest ograniczona i zależy w dużym stopniu od doświadczenia badającego, niemniej jego wykonanie zaleca się u wszystkich mężczyzn powyżej 50. roku życia. Obecność RGK można podejrzewać, jeśli badanie wykazuje ograniczone lub rozlane stwardnienie w obrębie gruczołu krokowego lub jego asymetrię. Dodatni wynik występuje u 15–40% chorych na RGK.

Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, *transrectal ultrasonography*) pozwala uwidocznić granice i strukturę wewnętrzną gruczołu krokowego. Cechą charakterystyczną RGK jest obecność hipoechogenego ogniska lub ognisk w strefie obwodowej. Za pomocą TRUS wykrywa się około 20% RGK. W ostatnich latach zasadnicze znaczenie dla rozpoznania tego raka ma określenie stężenia PSA w surowicy. Stężenie PSA poniżej 4 ng/ml uznaje się powszechnie za „prawidłowe” (w ostatnich latach istnieje tendencja do obniżania górnej granicy „prawidłowego” stężenia PSA do 3 ng/ml, a nawet 2,5 ng/ml, zwłaszcza w przypadku oznaczania stężenia PSA w badaniach przesiewowych u mężczyzn poniżej 70. roku życia).

Rozpoznanie RGK określa się na podstawie biopsji. Zasadniczymi wskazaniem do jej wykonania są: podejrzenie raka na podstawie badania palcem, zwiększenie stężenia PSA w surowicy, stwierdzenie nieprawidłowości w badaniu TRUS.

Materiał do badania powinien być uzyskany metodą gruboigłową rdzeniową za pomocą igły TRU–CUT pod kontrolą TRUS. Jeśli TRUS nie wykazuje zmian ogniskowych, sugerujących obecność RGK, pobiera się przynajmniej po 3 wycinki z obu stref obwodowych gruczołu (razem 6 wycinków — „seksantowa biopsja mappingowa”). Obecnie zaleca się pobieranie większej liczby wycinków w zależności od stopnia powiększenia gruczołu krokowego. W przypadku bardzo prawdopodobnego podejrzenia RGK na podstawie badania palcem przez odbytnicę u mężczyzn, którzy nie są kandydatami do leczenia radykalnego, można wykonać cienkoigłową biopsję aspiracyjną z oceną wyłącznie cytologiczną.

Badanie histologiczne rdzeni tkankowych pozwala określić złośliwość histologiczną (G, *grade*) oraz ułatwia określenie stopnia miejscowego zaawansowania. Złośliwość ocenia się w postaci współczynnika sumy systemu Gleasona (Gl. s.,

Gleason score) w skali od 2 do 10, przy czym Gl. s. poniżej 6 odpowiada złośliwości niskiej, Gl. s. 6–7 — umiarkowanej, zaś Gl. s. powyżej 7 dużej [3]

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Po rozpoznaniu RGK na podstawie biopsji należy określić stopień zaawansowania choroby według kryteriów klasyfikacji TNM (tab. 1).

Stopień klinicznego zaawansowania guza stercza ocenia się na podstawie DRE, wartości stężenia PSA w surowicy, TRUS (w tym trójwymiarowej – 3D-TRUS) oraz CT i MR, zwłaszcza z użyciem cewki doodbytniczej (e-MR, endorectal MR). Ocena cechy T jest obarczona ryzykiem niedoszacowania [3].

Tab.1. Klasyfikacja TNM wg UICC (7. edycja z 2010 .)

Cecha	Charakterystyka
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, nie wykazują go badania obrazowe
T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w najwyżej 5% wyciętej tkanki i stercza
T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w ponad 5% wyciętej tkanki stercza
T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji rdzeniowej (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz ograniczony do stercza
T2a	Guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata stercza
T2b	Guz zajmuje ponad połowę jednego płata stercza, ale nie zajmuje obu płatów
T2c	Guz zajmuje obydwa płaty stercza
T3	Guz nacieka poza torebkę stercza
T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jednostronne lub obustronne), w tym naciekanie mikroskopowe szyi pęcherza moczowego
T3b	Guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka struktury sąsiadujące, inne niż pęcherzyki nasienne (zwieracz zewnętrzny odbytu, mięsień dźwigacz odbytu, pęcherz lub ścianę miednicy)
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut(y) w regionalnych węzłach chłonnych
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny(-e) przerzut(-y) odległy(-e)
M1a	Przerzut(y) w jednym lub wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzut(y) do kości
M1c	Przerzut(y) o innym umiejscowieniu

Oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych dokonuje się na podstawie KT lub MR, przy czym czułość pierwszego z tych badań jest nieco większa. Ich wykonanie jest szczególnie uzasadnione u chorych będących kandydatami do leczenia radykalnego, u których prawdopodobieństwo obecności przerzutów w węzłach chłonnych jest duże (stężenie PSA > 20 ng/ml, cT2a, Gl.s.>6). Podejrzenie obecności przerzutów w kościach dotyczy chorych z bólem i/lub podwyższeniem aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy (70% chorych z przerzutami kostnymi). Najczulszą metodą wykrywania przerzutów jest scyntygrafia kości. Badanie to u chorych bezobjawowych jest wskazane, jeśli: stężenie PSA \geq 20 ng/ml; Gl.s. \geq 7; rak nacieka poza gruczoł krokowy [3]

Rak gruczołu krokowego jest chorobą niejednorodną. Obecna wiedza o mechanizmach zaangażowanych w niezależność androgenów jest nadal niekompletna, ale staje się coraz bardziej jasna. Wiadomo, że ablacja androgenowa zapewnia „selekcję” komórek niezależnych od androgenów, które rosną i w końcu stanowią większość masy komórkowej nowotworu. Zmiany w prawidłowym przekazywaniu sygnału androgenowego wydają się być najważniejszym elementem patogenezy androgenoniezależnego RGK [5]

Wydaje się, że niezależność od androgenów przebiega poprzez dwa główne, nakładające się na siebie mechanizmy, które mogą być albo niezależne, albo zależne od receptora androgenowego (AR). Upředni termin, hormonooporny rak stercza, odnosił się do choroby bardzo niejednorodnej. Obejmował różne grupy chorych, ze znacząco różnymi medianami czasu przeżycia. Dokładna definicja nawrotu lub wznowy RGK pozostaje kwestią sporną i wiele grup opublikowało ostatnio praktyczne zalecenia definiowania opornego na kastrację RGK [5]

Do opisywania raków stercza, które nawracają po pierwotnej ablacji hormonalnej, stosowano wiele różnych terminów, w tym: HRPC, androgenoniezależne raki, hormononiezależne raki. Oporny na kastrację, ale nadal hormonowrażliwy RGK (CRPC) został dokładnie zdefiniowany, wraz z nowymi lekami, celowanymi albo na AR, takimi jak MDV3100, albo na zahamowanie syntezy androgenów, poprzez zablokowanie CYP 17. Ważne jest, aby rozróżnić CRPC od prawdziwie HRPC. CRPC odpowiada na wtórną terapię hormonalną, w tym na odstawienie antyandrogenów, estrogeny i kortykosteroidy, prawdziwy HRPC jest oporny na wszystkie metody leczenia hormonalnego. Poniższa tabela zawiera kluczowe cechy charakteryzujące CRPC [5]

Definicja CRPC

- Kastracyjne stężenie testosteronu (testosteron <50 ng/dl lub <1,7 nmol/l).
- Trzy kolejne oznaczenia PSA, w odstępie co najmniej tyg., dające dwa 50% wzrosty ponad nadir, PSA >2 ng/ml.
- Odstawienie antyandrogenów na co najmniej 4 tygodnie*.
- Progresja PSA mimo wtórnych manipulacji hormonalnych**.

* Odstawienie antyandrogenów albo jedna wtórna manipulacja hormonalna powinny być wdrożone celem spełnienia kryteriów CRPC.

** Progresja zmian w kościach: progresja bądź pojawienie się dwu lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zmiany w tkankach miękkich według RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) i z węzłami \geq 2 cm.

Ocena wyników leczenia w androgenoniezależnym RGK

Zasadniczo, wyniki leczenia powinny być oceniane według wytycznych odnoszących się do oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych, opublikowanych ostatnio przez grupę RECIST. Jednakże 80–90% chorych nie ma dwuwymiarowo mierzalnej choroby. Pacjenci z pierwotnymi rakami tkanek miękkich często mają odmienne rokowanie od tych chorych, którzy mają przerzuty wyłącznie do kości. Osteoblastyczne przerzuty do kości są trudne do określenia ilościowego. Rezonans magnetyczny może być stosowany do oceny przerzutów osiowych. Jako że przyczyna zgonu u chorych z RGK jest często niepewna, lepszym punktem końcowym byłoby przeżycie całkowite (OS) niż przeżycie swoiste dla choroby [5].

Stężenie PSA jako marker odpowiedzi

Wiele współczesnych badań używa PSA jako markera odpowiedzi, mimo że nie istnieje konsensus co do wielkości i czasu trwania spadku PSA. Chociaż oznaczenie stężenia PSA jest stosowane jako szybkie narzędzie przesiewowe do oceny działania nowych leków, istnieją sprzeczne dowody co do roli PSA jako markera tej odpowiedzi [5].

Badania szczepionek, Sipuleucelu-T (Provenge) i TRICOMu (PROSTVAC), wykazały istotną korzyść w długości OS bez zmian w stężeniu PSA, budząc wątpliwości co do wartości odpowiedzi PSA po zastosowaniu leków niehormonalnych, niecytotoksycznych. Obserwowano ponadto znaczne wahania wartości PSA z powodu przejściowego oddziaływania tych leków na produkcję PSA. Wpływ leków na uwalnianie PSA powinien być brany pod uwagę przy interpretacji danych dotyczących odpowiedzi PSA, które należy oceniać razem z innymi danymi klinicznymi. Pomimo wszystko,

wykazano w sposób powtarzalny, że $\geq 50\%$ spadek wyjściowego stężenia PSA po leczeniu wiąże się ze znaczną poprawą przeżycia. Kelly i wsp. opisywali istotną statystycznie korzyść w przeżyciu u 110 chorych z $\geq 50\%$ spadkiem PSA (>25 mies.) względem tych bez $\geq 50\%$ spadku PSA (8,6 miesięcy). Smith i wsp. wykazali, że spadek PSA $\geq 50\%$ przez co najmniej 8 tygodni skutkowało dłuższym średnim przeżyciem, wynoszącym 91 tygodni względem 38 tygodni u chorych wykazujących mniejszą redukcję PSA [5].

Poprawa odpowiedzi, związana ze spadkiem PSA, korelowała także z wydłużonym przeżyciem w badaniu TAX 327, z medianą przeżycia wynoszącą 33 miesiące przy normalizacji PSA (<4 ng/ml) w odniesieniu do 15,8 miesiąca przy nieprawidłowym PSA. Badanie wykazało również, że odpowiedź PSA nie była zastępczym markerem przeżycia; mimo iż taka sama odpowiedź PSA wystąpiła w obu ramionach docetakselu (45%), poprawa przeżycia wystąpiła jedynie w 3-tygodniowym schemacie podawania chemioterapeutyku. Według najnowszych analiz badania TAX 327 wykrycie spadku PSA $\geq 30\%$ związane jest jednak z istotnym wydłużeniem przeżycia [5].

Inne parametry

Ocena zastosowania markerów molekularnych dopiero się rozpoczyna. Obejmuje ona możliwą korelację pomiędzy dodatnimi wynikami reakcji łańcuchowej polimerazy przy użyciu odwrotnej transkryptazy (RT-PCR) a złym przeżyciem, jednak dane te muszą zostać potwierdzone zanim jakiegokolwiek zalecenia kliniczne będą mogły zostać wydane. Inne, prawdopodobnie bardziej interesujące, narzędzie to zliczanie krążących komórek nowotworowych (CTC count), które zostało rozwinięte równoległe z abirateronem. Wykazano silną korelację CTC z przeżyciem w licznych próbach klinicznych i może ono stać się zastępczym markerem przeżycia. FDA zaaprobowała ostatnio zestaw testowy do CTC. Zmniejszenie bólu lub całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych mogą być traktowane jako parametry do oceny odpowiedzi na leczenie paliatywne u chorych z objawowymi zmianami kostnymi [5].

Punkty końcowe prób klinicznych

Wzrastająca liczba badaczy stosuje zastosowanie subiektywnych punktów końcowych, jednakże badacze powinni obecnie uwzględniać następujące zalecenia:

- stosować w próbach klinicznych jasno określone punkty końcowe, mające wystarczającą moc statystyczną, by udzielić odpowiedzi na badaną hipotezę;
- podawać wyniki dotyczące każdego parametru osobno, a nie tylko całkowite lub częściowe odpowiedzi;
- podawać zmiany stężenia PSA razem z innym klinicznymi parametrami odpowiedzi;
- brać po uwagę niezależnie punkty końcowe dotyczące QoL u chorych objawowych.

W codziennej praktyce ocena odpowiedzi na leczenie powinna opierać się na poprawie objawów, wydłużeniu przeżycia lub innych wcześniej zdefiniowanych kryteriach [5].

Tab. 2. Zalecenia dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie [5]

Zalecenia	Poziom dowodu naukowego
Spadek PSA $\geq 30\%$ utrzymujący się przez 8 tygodni związany jest z istotnie lepszym wynikiem niż spadek $<30\%$.	1a
W przerzutowych zmianach pozakostnych w HRPC ocena powinna opierać się na kryteriach RECIST.	1b
U chorych z zaawansowanym, przerzutowym, objawowym HRPC odpowiedź na leczenie może być najlepiej oceniana przez zmniejszenie objawów.	1b

Ablacja androgenowa w RGK niezależnym od kastracji

Istnienie androgenoniezależnego RGK wskazuje, że następuje progresja choroby pomimo kastracji. Kastracyjny poziom testosteronu musi być udokumentowany, a stężenie testosteronu w surowicy <50 ng/dl (1,7 nmol/l) powinno być potwierdzone przy rozpoczynającej się wznowie w czasie leczenia hormonalnego. Kontynuowana supresja androgenów jądrowych w CRPC ma minimalny efekt ogólny. Zalecenia kontynuacji ablacji androgenowej analogami LHRH, mimo progresji PSA, oparte są na badaniach Manni i wsp. Badanie to wykazało znacząco niższe odsetki przeżycia u chorych bez całkowitej blokady androgenowej (CAB). Dane te zostały jednak podane w wątpliwość przez dwa nowe badania, które wykazały tylko marginalną korzyść przeżycia u chorych pozostających na analogach LHRH podczas drugiej i trzeciej linii terapii hormonalnej. Co więcej, prowokacyjne działania eksperymentalne w kierunku substytucji testosteronu w CRPC przyniosły pytanie, jakie są prawdziwe korzyści z kontynuowania podawania analogów LHRH. Racjonalne przesłanki substytucji opierają się na hamowaniu wzrostu nowotworu przez wysokie dawki testosteronu. Przynajmniej dwie próby kliniczne fazy I ostatnio opublikowane pokazują możliwości takiego

eksperymentalnego podejścia. Obserwowano odpowiedzi oparte o zmiany PSA, a badania fazy III właśnie się toczą. Jednakże przy braku danych prospektywnych niewielkie potencjalne korzyści kontynuowania kastracji przeważają minimalne ryzyko leczenia. Supresja androgenowa powinna być zatem kontynuowana u tych chorych do końca życia [5].

Terapia niehormonalna (leki cytotoksyczne)

Do leczenia HRPC w stadium przerzutowym dostępnych jest kilka sprawdzonych opcji chemioterapeutycznych. Trwają liczne próby kliniczne, które wykorzystują różne punkty wychwyty we wszystkich znanych szlakach biochemicznych. Dokładny przegląd wykracza poza cele tych wytycznych, jako że większość leków, z wyjątkiem docetakselu, jest nadal preparatami doświadczalnymi. Istotna poprawa w medianie przeżycia – około 2 miesiące – występowała po zastosowaniu chemioterapii opartej na docetakselu w porównaniu z mitoksantronem + prednizon. W badaniu SWOG 99-16 zmniejszenie dolegliwości bólowych było podobne w obu grupach, jednak działania niepożądane występowały istotnie częściej w przypadku docetakselu niż mitoksantronu [5].

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tab. 3. Skutki następstw choroby/ stanu zdrowia wyszczególnione w stanowiskach eksperckich

	██████████	██████████	██████████	██████████
Przedwczesny zgon	x	x	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		x		
Niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)	x	x		
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x		x
Obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej	x	x		x
Uzasadnienie	Nowotwór w fazie rozsiaanej w większości przypadków z przerzutami i silnym odczynem bólowym	Wszystkie wymienione konsekwencje występują w razie nieopanowania postępu choroby	-	-

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zastosowanie wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu jest związane z priorytetem zdrowotnym „choroby nowotworowe” (wg opinii ekspertów klinicznych)

Tab. 4. Istotność wnioskowanej technologii medycznej (wg opinii ekspertów klinicznych)

Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia				
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		x		
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	x	x	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		x	x	
Uzasadnienie	Randomizowane, prospektywne badanie kliniczne	Lek wydłuża życie i poprawia jego jakość	Przedłużenie przeżycia średnio o 4 miesiące	Leczenie OA z PRD zmniejszyło ryzyko zgonu o 35,4% w porównaniu z obserwowanym w grupie PLA z PRD (HR 0,65; 95% CI [0,54-0,77]; p<0,001) Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 14,8 mies. w grupie OA i 10,9 mies. W grupie PLA. Kolejna analiza wyników badania wykonana po 20,2 mies. Obserwacji wykazała dalsze wydłużenie różnicy mediany całkowitego przeżycia na korzyść grupy leczonej OA z 3,9 do 4,6 mies. (15,8 vs 11,2; HR=0,74; p<0.0001)

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Kabazytaksel - Jevtana®, podawany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem

Zalecana dawka produktu Jevtana wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinny wlew dożylny co 3 tygodnie, w połączeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia [6]

Docetaksel - Taxotere®, podawany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem

W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu. Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie. Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu, dwa razy na dobę [7].

Mitoksantron

Monoterapia raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne: 12–14 mg/m² pc. i.v. co 21 dni. Dawkę 12 mg/m² pc. lub mniejszą zaleca się u chorych z niedostateczną rezerwą szpiku kostnego na skutek wcześniejszej

chemioterapii, napromieniania lub złego stanu ogólnego. Modyfikacje dawki i czasu podawania zależą od nasilenia i czasu trwania objawów zahamowania czynności szpiku kostnego. Indukcja remisji: 12 mg/m² pc. 1 x/d przez 5 dni. Leczenie skojarzone. Dawki zmniejsza się o 2–4 mg/m² pc. w porównaniu z dawkami zalecanymi w monoterapii. Stwardnienie rozsiane: 12 mg/m² pc. co 3 mies. [8].

Ketokonazol

Ketokonazol w większych dawkach zaburza proces syntezy androgenów. Wykorzystywano go w badaniach chorych na raka gruczołu krokowego jednak działania niepożądane są znaczne i konieczne jest uważne monitorowanie czynności nadnerczy oraz wątroby. Ketokonazol można stosować jedynie łącznie z hydrokortyzonem, podawanym w celu wyrównania niewydolności nadnerczy [9].

Powszechne użycie ketokonazolu w praktyce klinicznej ograniczone jest przez kilka czynników. Niezbędna w czasie terapii substytucja kortykosteroidów, wysoki poziom interakcji z innymi lekami (blokuje wiele enzymów cytochromu P450) oraz zmienny stopień wchłaniania z przewodu pokarmowego to tylko kilka z nich [10].

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Epidemiologia

Liczba zachorowań w roku 2009 dla rozpoznania C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) – 9 142

Liczba zgonów – 4 042

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych <http://85.128.14.124/krn/> [1]

[redacted]: grupa kwalifikujących się do leczenia octanem abirateronu stanowi 200-300 chorych rocznie. P. Odp. w piśmie z dnia 19 kwietnia br. poinformował, iż „w chwili obecnej kilkunastu pacjentów jest objętych terapią w programie chemioterapii niestandardowej”. W kolejnym piśmie, z dnia 4 czerwca br. znalazła się informacja, iż „[...] aktualnie w Polsce leczonych jest kilkadziesiąt osób produktem leczniczym Zytiga® w ramach procedury chemioterapii niestandardowej”.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: ZYTIGA, 250 mg, tabletki.

SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY: Każda tabletki zawiera 250 mg octanu abirateronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 189 mg laktozy i 6,8 mg sodu.

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA: Tabletki. Owalne tabletki w kolorze białym do złamanej bieli, z wytłoczonym oznakowaniem AA250 po jednej stronie.

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy ZYTIGA jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia, opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Dawkowanie: Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z pokarmem. Przyjmowanie produktu leczniczego z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron.

Produkt leczniczy ZYTIGA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.

Należy oceniać aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia, 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 [11].

DDD wg WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – 1000 mg http://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddd_and_altera/new_ddd/?order_by=1 [12]

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna, kroskarmeloza sodowa, powidon K29/K32, sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna).
- Kobiety które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego ZYTIGA u kobiet w ciąży. Produktu leczniczego ZYTIGA nie stosuje się u kobiet w wieku rozrodczym. Przypuszcza się, że zastosowanie inhibitora CYP17 przez ciążarną może wywoływać zmiany stężeń hormonów, które mogą zaburzać rozwój płodu.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań toksycznego działania octanu abirateronu na rozwój i rozród; jednakże, we wszystkich badaniach toksyczności u zwierząt stwierdzano znaczne zmniejszenie stężeń krążącego testosteronu. Skutkiem czego, występowało zmniejszenie masy narządów oraz zmiany morfologiczne i (lub) histopatologiczne w narządach rozrodczych, nadnerczach, przysadce i sutkach. Wszystkie zmiany były całkowicie lub częściowo odwracalne. Zmiany w narządach rozrodczych oraz narządach wrażliwych na androgeny są zgodne z farmakologią abirateronu. Wszystkie związane z leczeniem zmiany hormonalne były odwracalne lub ustępowały po okresie 4 tygodni. Produkt leczniczy ZYTIGA jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży.

Oprócz zmian w narządach rozrodczych stwierdzonych we wszystkich badaniach toksyczności u zwierząt, nie ujawniono szczególnego zagrożenia dla człowieka w oparciu o dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności. Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego.

Antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo czy abirateron lub jego metabolity są wykrywalne w nasieniu. Konieczne jest stosowanie prezerwatywy w przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą będącą w ciąży. W przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą w okresie rozrodczym konieczne jest stosowanie prezerwatywy jednocześnie z inną skuteczną metodą antykoncepcyjną.

Ciąża

Produktu leczniczego ZYTIGA nie stosuje się u kobiet. Octan abirateronu jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę.

Karmienie piersią

Produktu leczniczego ZYTIGA nie stosuje się u kobiet. Nie wiadomo czy octan abirateronu lub jego metabolity wydzielane są do mleka ludzkiego.

Płodność

Nie przeprowadzono badań szkodliwego wpływu octanu abirateronu na reprodukcję. Brak danych dotyczących płodności.

[11]

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

EMA

Data dopuszczenia do obrotu	Numer procedury EMA	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Rodzaj opak.	Wielkość opak.
05.09.2011r.	EU/1/11/714/001	Zytiga	250 mg	Tabletki	Doustnie	Butelka	120 tabletek

[13]

FDA

Data rejestracji - 28.04.2011r. [14]

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

EMA

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia, opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel [11]

FDA

w skojarzeniu z prednizonem do leczenia, opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy przyjmowali uprzednio chemoterapię zawierającą docetaksel [14]

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tab. 4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie (wg opinii ekspertów klinicznych)

██████████	Jedynie u chorych z rakiem stercza opornym na kastrację, u których w trakcie leczenia docetaksem stwierdza się progresję kliniczną i/lub biochemiczną. Nie potrafię określić liczby chorych.
██████████	Chorzy (dorośli mężczyźni) na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetakselu
██████████	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację po chemioterapii z użyciem docetakselu
██████████	Octan abirateronu decyzją FDA od 2010 jest dopuszczony do stosowania w USA, a w Europie od 2011 r. do leczenia CRPC w skojarzeniu z prednizonem w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. W Polsce zachorowania na RGK to około 9 tys. nowych zachorowań. Wg danych literaturowych HRCPC stanowi od 10 do 20%, więc ta grupa chorych to około 1 tys. Ponieważ do leczenia docetaksem jest kwalifikowana tylko część chorych, a z pozostałych u części występują schorzenia towarzyszące i powikłania w trakcie postępu choroby to docelowa grupa kwalifikujących się do leczenia octanem abirateronu stanowi 200-300 chorych rocznie.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Octan abirateronu nie był dotychczas przedmiotem oceny w Agencji.

2.3.2. Komparatory

Kabazytaksel - Jevtana® (w skojarzeniu z prednizonem)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, Taksany, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Wskazania do stosowania: produkt Jevtana w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Dawkowanie i sposób podawania: produkt Jevtana należy stosować wyłącznie w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Produkt można podawać jedynie w przypadku dysponowania odpowiednimi pomieszczeniami i wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak niedociśnienie i skurcz oskrzeli. Zalecana dawka produktu Jevtana wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinny wlew dożylny co 3 tygodnie, w połączeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia.

Mechanizm działania: kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym działającym przez zakłócenie sieci połączeń mikrotubul w komórkach. Kabazytaksel wiąże się z tubuliną i pobudza proces odkładania się tubuliny do mikrotubul, hamując równocześnie ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki.

Rezultat działania farmakodynamicznego: kabazytaksel wykazuje szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego przeciwko zaawansowanym nowotworom ludzkim wszczepionym myszom. Kabazytaksel wykazuje aktywność wobec nowotworów podatnych na działanie docetakselu. Ponadto, kabazytaksel wykazuje aktywność w modelach nowotworów niewrażliwych na chemioterapię zawierającą docetaksel [6].

Kabazytaksel jest wiążącym tubulinę lekiem z grupy taksoidów, o tak samo silnym działaniu jak docetaksel w liniach komórkowych, a ponadto odznacza się działaniem przeciwnowotworowym w modelach opornych na paklitaksel i docetaksel. W badaniu III fazy dotyczącym kabazytakselu w porównaniu z mitoksantronem (oba leki podawano wraz z prednizonem) wykazano znaczący 2,4-miesięczny zysk w medianie czasu przeżycia całkowitego na korzyść kabazytakselu u mężczyzn z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem stercza, z progresją choroby po terapiach docetakselem. Wydaje się, że na podstawie prezentowanych wyników kabazytaksel stanie się standardem leczniczym w terapii raka stercza w opisanych okolicznościach chorobowych. Neutropenia (III stopnia u ponad 50% pacjentów) jest powszechnym skutkiem toksycznym stosowania tego leku. Ze względu na niebezpieczeństwo gorączki neutropenicznej u 5% pacjentów środek ten należy podawać z należytą ostrożnością i w warunkach odpowiedniego monitoringu [10]

Finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej. Ocena kabazytakselu w Agencji w toku.

Docetaksel - Taxotere®

Grupa farmakoterapeutyczna: taksoidy, kod ATC: L01CD 02

Wskazania do stosowania: TAXOTERE w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (pozostałe wskazania: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, gruczolakorak żołądka, rak głowy i szyi)

Dawkowanie i sposób podawania: W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu. Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie. Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu, dwa razy na dobę.

Mechanizm działania: Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny.

Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

Rezultat działania farmakodynamicznego: Wykazano *in vitro* w testach na klonogenność, że docetaksel działa cytotoksycznie na komórki mysich i ludzkich różnych linii nowotworowych, również na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaksel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaksel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich, liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Lek ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich *in vivo* [7].

Mitoksantron (Chemioterapia paliatywna: mitoksantron w kojarzeniu z prednizonem)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki pochodne, kod ATC: L01DB

Działanie: Syntetyczny antybiotyk antracyklinowy, pochodna antrachinonu o silnym działaniu przeciwnowotworowym. Mitoksantron wiąże się z DNA, zaburzając translację DNA, transkrypcję do RNA i syntezę białek. Hamuje aktywność topoizomerazy II, wykazuje zdolność chelatowania metali. Najsilniej działa na komórki w fazie G₂, G₀ i S. *In vitro* hamuje proliferację limfocytów T i B, makrofagów, upośledza prezentację antygenów, jak również sekrecję interferonu γ , TNF α i IL-2. Nie wykazuje krzyżowej oporności z innymi antybiotykami antymitotycznymi. Charakteryzuje się słabszym działaniem kardiotoksycznym niż doksorubicyna. W nieznacznym stopniu wchłania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu *i.v.* w 78% wiąże się z białkami osocza. Ulega szybkiej dystrybucji do tkanek i narządów, największe stężenia leku stwierdza się w wątrobie, mniejsze - w szpiku kostnym, sercu, płucach, śledzionie i nerkach. Farmakokinetyka mitoksantronu odpowiada modelowi trzykompartamentowemu z $t_{1/2\alpha}$ wynoszącym 10 min, $t_{1/2\beta}$ - 1,5 h oraz $t_{1/2}$ w fazie eliminacji - 23-215 h. U chorych z zaburzeniami czynności wątroby $t_{1/2}$ ulega wydłużeniu. Mitoksantron jest metabolizowany i swoiście kumulowany w wątrobie. 20-32% dawki leku wydalane jest w ciągu 5 dni - 13-25% z kałem i 6-11% z moczem.

Wskazania: Ostra białaczka szpikowa u dorosłych, chłoniaki nieziarnicze, rak piersi miejscowo zaawansowany i z przerzutami, rak gruczołu krokowego oporny na leczenie hormonalne, oporna na leczenie białaczka limfoblastyczna, rak drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy płuc, rak jajnika, rak żołądka, rak okrężnicy, czerniak złośliwy. Stosowany jako lek zmniejszający zaburzenia neurologiczne i/lub częstość rzutów choroby u chorych na wtórnie postępującą (przewlekłą), postępująco-nawracającą lub pogarszającą się nawracająco-zwalniającą postać stwardnienia rozsianego (wskazanie niezarejestrowane w Polsce); stosowanie mitoksantronu może być zatem uzasadnione u chorych na stwardnienie rozsiane, u których między rzutami utrzymują się poważne zaburzenia neurologiczne; leku nie należy stosować u chorych na pierwotnie postępującą postać stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie: *i.v.* w ciągu ok. 10 min lub we wlewie *i.v.* w ciągu 30 min. Istnieje wiele schematów podawania mitoksantronu. Monoterapia raka piersi, chłoniaków nieziarniczych i raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne: 12–14 mg/m² pc. *i.v.* co 21 dni. Dawkę 12 mg/m² pc. lub mniejszą zaleca się u chorych z niedostateczną rezerwą szpiku kostnego na skutek wcześniejszej chemioterapii, napromieniania lub złego stanu ogólnego. Modyfikacje dawki i czasu podawania zależą od nasilenia i czasu trwania objawów zahamowania czynności szpiku kostnego. Monoterapia ostrej białaczki szpikowej. Indukcja remisji: 12 mg/m² pc. 1 \times /d przez 5 dni. Leczenie skojarzone. Dawki zmniejsza się o 2–4 mg/m² pc. w porównaniu z dawkami zalecanymi w monoterapii. Stwardnienie rozsiane: 12 mg/m² pc. co 3 mies. [8].

Ketokonazol

D01AC, G01AF, J02AB

Działanie: Syntetyczny lek przeciwgrzybiczy, pochodna imidazolu o szerokim spektrum działania. W zależności od stężenia działa grzybobójczo lub grzybostatycznie. Hamuje biosyntezę ergosterolu w błonie komórkowej grzyba, powodując zmianę jej przepuszczalności i śmierć komórki. Działa na dermatofity (*Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*), drożdżaki (*Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia*), grzyby dimorficzne (*Coccidioides*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides*) i inne. Mniej wrażliwe są: *Aspergillus* spp., *Sporothrix schenckii*, niektóre *Dematiaceae*, *Mucor* spp. i inne sprężniaki z wyjątkiem *Entomophthorales*. Oporność na lek występuje bardzo rzadko, chociaż pojawiają się szczepy odporne z powodu przewlekłego leczenia kandydozy skóry lub błon śluzowych. Stosowany miejscowo łagodzi świąd i zmniejsza nasilenie zmian skórnych towarzyszących łojotokowemu zapaleniu skóry, łupieżowi zwyktemu i pstremu. Po zastosowaniu miejscowym nie przenika do krwi. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, t_{max} wynosi 1-2 h po podaniu p.o. Ketokonazol jest słabą zasadą, rozpuszczanie oraz wchłanianie następują w środowisku

kwaśnym. W 90-95% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą. Słabo przenika do OUN. Eliminacja dwufazowa. $t_{1/2}$ wynosi 2 h w ciągu pierwszych 10 h oraz 8 h w fazie terminalnej. Lek jest metabolizowany w wątrobie. Powstałe nieaktywne metabolity wydalane są z żółcią, kałem i w niewielkim odsetku z moczem. W związku z tym ketokonazol może być bezpiecznie podawany chorym z upośledzoną czynnością nerek. Działanie lecznicze pojawia się po kilku, a nawet kilkunastu dniach regularnego stosowania [15].

Powszechne użycie ketokonazolu w praktyce klinicznej ograniczone jest przez kilka czynników. Niezbędna w czasie terapii substytucja kortykosteroidów, wysoki poziom interakcji z innymi lekami (blokuje wiele enzymów cytochromu P450) oraz zmienny stopień wchłaniania z przewodu pokarmowego to tylko kilka z nich [10].

Ketokonazol w większych dawkach zaburza proces syntezy androgenów. Wykorzystywano go w badaniach chorych na raka gruczołu krokowego jednak działania niepożądane są znaczne i konieczne jest uważne monitorowanie czynności nadnerczy oraz wątroby. Ketokonazol można stosować jedynie łącznie z hydrokortyzonem, podawanym w celu wyrównania niewydolności nadnerczy [9].

Lek znajduje się w „Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.”

Radioterapia paliatywna

Paliatywną radioterapię u chorych na RGK zaleca się w celu zmniejszenia dolegliwości związanymi ze zmianami przerzutowymi w kościach. Wykorzystuje się napromienianie od zewnątrz lub systemowe podanie radioizotopu (Stront-89). Leczenia strontem nie powinno się stosować przed planowaną paliatywną CTH. Brachyterapię systemową można wykorzystać w przypadku ognisk osteosklerotycznych – samodzielnie lub w połączeniu z napromienianiem od zewnątrz. W zależności od sytuacji klinicznej, w paliatywnym leczeniu podaje się zróżnicowane dawki: jednorazowo 8Gy (silne dolegliwości bólowe u chorych w upośledzonym stanie ogólnym) lub frakcjonowane 20 Gy w 4-5 frakcjach bądź 30 Gy w 10 frakcjach. W niektórych ośrodkach stosuje się napromienianie połowy ciała jednorazową dawką 6-8 Gy u chorych z wielogniskowymi przerzutami objawowymi, z krótkim przewidywanym okresem przeżycia. Zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu paliatywnej RTH obserwuje się u około 80-90% chorych z rozsiewem do kośćca w przebiegu RGK [3]

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

Tab. 5. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu (wg opinii ekspertów klinicznych)

██████████	Brak
██████████	Kabazytaksel (w ramach chemioterapii niestandardowej), chemioterapia paliatywna (np. mitoksantron), ketokonazol, kortykosteroidy, radioterapia paliatywna
██████████	Nie ma
██████████	Zgodnie z wytycznymi PTO, PUO i PTU w razie progresji choroby po leczeniu docetakselem chorych z CRPC można zastosować następujące opcje terapeutyczne: <ul style="list-style-type: none">- chemioterapię docetakselem- chemioterapię mitoksantron + prednizon- chemioterapię kabazytaksel + prednizon Efekt terapeutyczny jest możliwy o ile pacjent odpowiedział na leczenie chemioterapią. W razie oporności na taksany obecnie nie ma alternatywnej terapii.

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

Tab. 6. Interwencje które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję (wg opinii ekspertów klinicznych)

██████████	Brak
██████████	Chemioterapia paliatywna („ratunkowa”)
██████████	Nie ma
██████████	Ponieważ jest kolejny etap leczenia chorych na CRPC po niepowodzeniu uprzedniego leczenia , to nie ma technologii która miałaby być zastąpiona.

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

Tab. 7. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce (wg opinii ekspertów klinicznych)

██████████	Brak
██████████	Ketokonazol, kortykosteroidy
██████████	Nie ma
██████████	Najtańsza terapia to kolejna linia chemioterapii z mitoksantronem. Ze względu na wykazaną przewagę kliniczną docetakselu, mitoksantron nie powinien być alternatywa leczenia.

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

Tab. 8. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce (wg opinii ekspertów klinicznych)

██████████	Brak
██████████	Kabazytaksel (NCCN Guidelines Version 3.2012, Prostate Cancer, PROS-9)
██████████	Nie ma
██████████	Najskuteczniejszą opcją terapeutyczną jest zastosowanie kolejnej linii chemioterapii z wykorzystaniem docetakselu u chorych na CRPC, a po zastosowaniu do leczenia octanu abirateronu można wydłużyć przeżycia pacjentów z przerzutowym CRPC po chemioterapii.

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

Tab. 9. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce (wg opinii ekspertów klinicznych)

██████████	Brak
██████████	Octan abirateronu (NCCN Guidelines Version 3.2012, Prostate Cancer, PROS-9, PROS-E, str. 2)
██████████	Nie ma
██████████	<p>Wg wytycznych NCCN (3.2012) - kategoria 1, dla abirateronu w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wcześniej leczonych docetakselem.</p> <p>(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 3.2012. NCCN.org</p> <p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej; dotyczących leczenia chorych z rakiem gruczołu krokowego Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Onkologia w Praktyce Klinicznej, 2011, 7 suppl. B:</p> <p>„U chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami, leczonych wcześniej docetakselem, abirateron, inhibitor CYP17 (enzymu biorącego udział w syntezie androgenów), wydłuża czas przeżycia chorych o około 4–5 miesięcy, zmniejsza dolegliwości bólowe i opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych wydarzeń kostnych. Toksyczność nie stanowi na ogół istotnego klinicznie problemu. Lek stosuje się doustnie w dawce 1000 mg dziennie, w połączeniu z typową dawką prednizonu.”</p>

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

- Ocena w toku: Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetakselu (MZ-PL-460-12509-64/GB/11; 5178; 06.12.2011). Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w przedmiocie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetakselu
- Dotychczas w Agencji poddano ocenie szereg leków stosowanych w raku gruczołu krokowego: degarelik (Firmagon®), kwas zoledronowy (Zometa®), bicalutamidum, goserelinum (Zoladex®, Zoladex LA®), leuprorelinum (Eligard®, Lucrin Depot®), triptorelinum (Diphereline SR®, Decapeptyl Depot®), flutamidum, Xgeva (denozumab), histrelinum (Vantas®), jednak ani wytyczne, ani eksperci nie wymieniają ich jako opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu (preparaty stosowane są w innych populacjach pacjentów: rak hormonozależny, inny stopień zaawansowania)

3. Opinie ekspertów

█	<p>Argumenty ZA</p> <p>Wydłuża przeżycie chorych z rakiem stercza opornym na kastrację, u których stwierdza się progresję w trakcie leczenia docetaksel</p>	<p>Argumenty PRZECIW</p> <p>-</p>
	<p>Własne stanowisko</p> <p>Lek powinien znaleźć się na liście leków refundowanych z bardzo ścisłymi i precyzyjnie określonymi wskazaniami</p>	
█	<p>Argumenty ZA</p> <p>Octan abirateronu (+niskie dawki prednizonu) wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia chorych w ww. wskazaniu w porównaniu z placebo.</p> <p>Przy odpowiednim monitorowaniu, tolerancja leczenia jest zadowalająca.</p> <p>Lek stanowi istotną szansę dla chorych, u których chemioterapia nie jest możliwą opcją</p>	<p>Argumenty PRZECIW</p> <p>Nie znam merytorycznych argumentów przeciwnych</p>
	<p>Własne stanowisko</p> <p>Octan abirateronu powinien być dostępny w ramach środków publicznych dla chorych spełniających kryteria wskazań rejestracyjnych, którzy nie są kandydatami do dalszej chemioterapii</p>	
█	<p>Argumenty ZA</p> <p>Dla chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po chemioterapii zawierającej docetaksel nie było dotąd opcji terapeutycznej oprócz łagodzenia objawów choroby</p>	<p>Argumenty PRZECIW</p> <p>Abirateron stosowany po chemioterapii dotyczy chorych z zaawansowanym stadium choroby nowotworowej i wydłuża przeżycie jedynie o niespełna cztery miesiące. Przy wysokiej cenie leku jego skuteczność jest zbyt mała</p>
	<p>Własne stanowisko</p> <p>Abirateron powinien być stosowany (i finansowany) jedynie u wybranych chorych w ośrodkach referencyjnych. Powinien znaleźć się w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i rozliczany w ramach leczenia szpitalnego</p>	

Argumenty ZA	Argumenty PRZECIW
<p>Rak stercza = gruczołu krokowego (RGK) to drugi po raku płuca nowotwór u mężczyzn. Mimo skutecznego leczenia miejscowego u części chorych dochodzi do progresji choroby wymagającej leczenia systemowego.</p> <p>Octan abirateronu, to selektywny inhibitor CYP17, enzymu odpowiedzialnego za biosyntezę androgenów i estrogenów. Jest stosowany u pacjentów z przerzutowym kastracyjnie opornym rakiem stercza (CRPC) = hormonalnie opornym rakiem stercza (HRPC po leczeniu hormonalnym drugiego rzutu i wykazując (spadek PSA $\geq 50\%$ u ponad połowy leczonych</p> <p>W badaniu Bono w New England Journal of Medicine z 2011 roku wykazano, że octan abirateronu z prednizonem, w porównaniu do placebo z prednizonem, wydłuża przeżycie u chorych na CRPC z przerzutami, u których po chemioterapii opartej na docetakselu nastąpiła progresja nowotworu. Stwierdzono, że leczenie octanem abirateronu zmniejszyło ryzyko progresji nowotworu o 42%, jaki i zmniejszyło wpływ bólu na codzienną aktywność, oraz wydłużyło czas do wystąpienia paliacji objawów bólowych (TPR). Stosowanie abirateronu z prednizonem wydłuża medianę czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem (SRE) kostnym o 5 miesięcy. wg NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer 2012</p> <p>Wytyczne EAU, PTU i PTO uznają octan abirateronu jako lek wydłużający całkowite przeżycie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego oraz zapewniający odpowiedź PSA u 38% chorych.</p> <p>Octan abirateronu jest uznany jako opcja terapeutyczna w opornym na kastrację RGK w „Zaleceniach Polskiej Unii Onkologii 2011” (jestem pierwszym autorem i koordynatorem tej części zaleceń), zmniejszając dolegliwości bólowe i opóźniając SRE. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 3.2012</p>	<p>-</p>
<p>Własne stanowisko</p> <p>Wydłużone przeżycia pacjentów z przerzutowym CRPC po chemioterapii podczas leczenia octanem abirateronu stanowi dowód kliniczny na to, że leczenie ukierunkowane na szlak sygnałowy AR jest uzasadnione. Wykonanie orchidektomii lub kastracja farmakologiczna za pomocą analogu hormonu uwalniającego gonadotropinę powodując, że stężenie testosteronu w surowicy obniża się do zakresu od 20 do 50 ng/dl.</p> <p>Octan abirateronu zmniejsza stężenia androgenów, do 1-2 ng/dl.</p> <p>Wydłużenie czasu przeżycia obserwowano we wszystkich grupach chorych, a lepsze wyniki w grupie leczonej uzyskano we wszystkich określonych wcześniej drugorzędowych punktach końcowych.</p> <p>Inne leki hormonalne stosowane w drugiej linii leczenia, w tym nieswoiste inhibitory CYP17 – ketokonazol i aminoglutetymid, nie poprawiają przeżycia chorych.</p> <p>Wykazano, że zatrzymanie syntezy androgenów dzięki zahamowaniu CYP17 może spowodować odpowiedź nowotworu u chorych, którzy przestali odpowiadać na standardową hormonoterapię i otrzymali chemioterapię opartą na docetakselu. Zdarzenia niepożądane występowały rzadko i było mało istotne nie wpływając na konieczność przerwania leczenia.</p> <p>Uzyskano znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego, wydłużenie czasu do progresji, zmniejszenie dolegliwości bólowych, zmniejszenie incydentów kostnych co przemawia za finansowaniem tej technologii oraz za umożliwieniem pacjentom równego dostępu do leczenia</p>	

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polskie:

Polskie Towarzystwo Urologiczne 2011 [5]

Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza (opracowane na podstawie wytycznych EAU 2011)

Dostępne są tylko wstępne wyniki dotyczące obu leków [Octanu abirateronu oraz MDV3100 – przyp. analit.], stosowanych obecnie wyłącznie w ramach prób klinicznych. Jednakże leki te mają duży potencjał do przyszłego leczenia CRPC w oparciu o poziom uzyskanej odpowiedzi (PSA i opartej na kryteriach RECIST). Badania tych leków potwierdziły, że stan oporności na kastrację nie oznacza hormonooporności.

Ponieważ u większości chorych, którzy otrzymują chemioterapię opartą o docetaksel z powodu HRPC progresja choroby wystąpi w ciągu 6 do 8 miesięcy, przeprowadzono wiele badań klinicznych oceniających rolę ratunkowej chemioterapii. Wyniki sugerują, że najbardziej odpowiednim podejściem jest przerywana chemioterapia z docetakselem, leczenie ukierunkowane molekularnie i satraplatyna drugiej linii.

Terapia drugiej linii w oparciu o docetaksel powinna być rozważana u chorych uprzednio odpowiadających na leczenie docetakselem. W przeciwnym razie, leczenie jest dostosowywane indywidualnie do chorego (stopień zaleceń: B).

Kabazytaksel powinien być rozważany jako skuteczne leczenie drugiej linii po docetakselu (stopień zaleceń: A).

Polska Unia Onkologii 2011 [3]

Leczenie — ogólne zasady

Wybór metody leczenia RGK zależy od stopnia jego zaawansowania oraz od oczekiwanej długości życia (wiek i choroby współistniejące). Leczenie radykalne (chirurgiczne, napromienianie – teleterapia lub brachyterapia) ma zastosowanie jedynie (dotyczy to zwłaszcza leczenia chirurgicznego) u chorych na raka ograniczonego do stercza cT1-2 N0 M0), u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Wybór metody radykalnej terapii powinien być poprzedzony przedstawieniem choremu wad i zalet każdej z metod. Zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) jest terapia hormonalna (HTH), polegająca na eliminowaniu androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność RGK. Leczenie hormonalne ma zastosowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii radykalnej – spowalnia rozwój choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia. Hormonoterapia jest stosowana także w skojarzeniu z RTH radykalną, ponieważ zwiększa jej skuteczność. Niektórych chorych można początkowo objąć ścisłą obserwacją (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, ocena DRE nie rzadziej niż co 6 miesięcy) i zastosować u nich leczenie radykalne lub paliatywną HTH po stwierdzeniu progresji raka, co nie pogarsza rokowania i przyczynia się do poprawy jakości życia.

Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny, określaný obecnie mianem raka opornego na wytrzebieńie, czyli kastrację, castration-resistant) występuje hormonooporność – wówczas stosuje się paliatywną CTH oraz RTH przerzutów. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe.

W badaniu EUROCARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na RGK rozpoznanego w latach 1995-1999 wyniósł w Polsce 60,5% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 76,4%.

W niektórych sytuacjach uzasadnione jest zaniechanie leczenia aktywnego i objęcie chorych ścisłą obserwacją do czasu wystąpienia progresji określanej zwykle na podstawie wzrostu stężenia PSA (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, badanie palcem przez odbytnicę nie rzadziej niż co 6 miesięcy).

Paliatywna radioterapia

Paliatywną radioterapię u chorych na RGK zaleca się w celu zmniejszenia dolegliwości związanymi ze zmianami przerzutowymi w kościach. Wykorzystuje się napromienianie od zewnątrz lub systemowe podanie radioizotopu (Stront-89). Leczenia strontem nie powinno się stosować przed planowaną paliatywną CTH. Brachyterapię systemową można wykorzystać w przypadku ognisk osteosklerotycznych – samodzielnie lub w połączeniu z napromienianiem od zewnątrz. W zależności od sytuacji klinicznej, w paliatywnym leczeniu podaje się zróżnicowane dawki: jednorazowo 8 Gy (silne dolegliwości bólowe u chorych w upośledzonym stanie ogólnym) lub frakcjonowane 20 Gy w 4-5 frakcjach bądź 30 Gy w 10 frakcjach. W niektórych ośrodkach stosuje się napromienianie połowy ciała jednorazową dawką 6-8 Gy u chorych z wieloogniskowymi przerzutami objawowymi, z krótkim przewidywanym okresem przeżycia. Zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowaniu paliatywnej RTH obserwuje się u około 80-90% chorych z rozsiewem do kośćca w przebiegu RGK.

Paliatywna chemioterapia

Metoda ta jest wykorzystywana wyłącznie u chorych z przerzutowym RGK hormonoopornym. Przyjętą zasadą jest kontynuowanie w trakcie CTH wcześniej rozpoczętej ablacyjnej HTH analogiem LH-RH. W Europie dostępne są 4 leki o udowodnionej skuteczności: mitoksantron, docetaksel, kabazytaksel i abirateron (lek wpływający na wytwarzanie androgenów). Cele paliatywnej CTH obejmują wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel, abirateron) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel, abirateron).

Mitoksantron w dawce 12 mg/m² i.v. co 3 tygodnie w połączeniu z prednizonem w dawce 2 x 5 mg p.o. na stałe był pierwszym lekiem, dla którego wykazano efekt paliatywny w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych i poprawy jakości życia (jednak nie stwierdzono wpływu na czas przeżycia).

Docetaksel stosowany co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m² i.v. łącznie z prednizonem w dawce 2 x 5 mg p.o. na stałe w porównaniu z mitoksantronem podawanym łącznie z prednizonem łagodzi dolegliwości bólowe u większej liczby chorych, częściej wpływa na poprawę jakości życia i wydłuża czas przeżycia ogólnego (mediana 19 vs 16 mies.). Leczenie docetakselem jest stosunkowo dobrze tolerowane – gorączka neutropeniczna występuje z częstością około 3%, a małopłytkowość 3. lub 4. stopnia – tylko 1%. Problemem klinicznym może być polineuropatia dotycząca około 30% chorych. Docetaksel stanowi obecnie standard leczenia przerzutowego i opornego na kastrację RGK – o ile nie występuje progresja, podaje się zwykle nie więcej niż 6-8 cykli co 3 tygodnie.

W drugiej linii leczenia u chorych wcześniej otrzymujących docetaksel można rozważyć stosowanie innego taksoidu, kabazytaksel, w dawce 25 mg/m² i.v. co 3 tygodnie, skojarzonego z prednizonem, co wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu z terapią mitoksantronem i prednizonem (mediana 15 vs 12 mies.). Lek nie jest jednak skuteczny u chorych, którzy wcześniej otrzymali mniej niż 225 mg/m² docetakselu (tzn. < 3 cykli). Objawy niepożądane występują częściej u chorych leczonych kabazytaksem – około 5% chorych umiera z powodu powikłań. Nie są dostępne dane dotyczące jakości życia chorych leczonych kabazytaksem.

U chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami, leczonych wcześniej docetakselem, abirateronu, inhibitor CYP17 (enzymu biorącego udział w syntezie androgenów), wydłuża czas przeżycia chorych o około 4-5 miesięcy, zmniejsza dolegliwości bólowe i opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych wydarzeń kostnych. Toksyczność nie stanowi na ogół istotnego klinicznie problemu. Lek stosuje się doustnie w dawce 1000 mg dziennie, w połączeniu z typową dawką prednizonu.

Zapobieganie powikłaniom kostnym

Kwas zoledronowy stosowany w dawce 4 mg i.v. co 4 tyg. u chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA (nieuzasadnione jest podawanie go chorym skutecznie leczonym systemowo) opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych – różnice dotyczą częstości złamań patologicznych i złamań kręgow.

Denosumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora RANK, w porównaniu z zoledronianem wysłuża czas do wystąpienia niepożądanego zdarzenia kostnego (mediana 21 vs 17 mies.). U chorych przyjmujących denosumab częściej niż u chorych leczonych zoledronianem występuje hipokalcemia (13 vs 6%). Lek stosuje się podskórnie w dawce 120 mg co 4 tygodnie.

Inne kraje:

European Association of Urology 2012 [16]

W oparciu o pozytywne wyniki badania klinicznego, u pacjentów z nawrotem po I-liniowej chemioterapii docetakselem, zarówno kabazytaksel jak i abirateron mogą być rozważane jako leczenie pierwszego wyboru w II linii leczenia.

Rekomendacje dla terapii cytotoksycznej i terapii przed/po chemioterapii docetakselem w CRPC:

Rekomendacja	SZ
Pacjenci z CRPC powinni być konsultowani, prowadzeni i leczeni przez zespół multidyscyplinarny – byłaby to sytuacja idealna	-
U chorych tylko z rosnącym PSA należy udokumentować dwa kolejne wzrosty stężenia PSA w surowicy krwi powyżej poprzedniego poziomu odniesienia	B
Pacjenci nie powinni być poddawani terapii cytotoksycznej, jeśli poziom testosteronu jest poniżej 50 ng/dl	B
Przed leczeniem stężenie PSA powinno wynosić >2 ng/ml, by zapewnić prawidłową interpretację efektywności terapii	B
Potencjalne korzyści terapii cytotoksycznej i spodziewane działania niepożądane powinny być omawiane z każdym chorym indywidualnie	C
U chorych z przerzutowym CRPC, którzy są kandydatami do terapii cytotoksycznej, docetaksel w dawce 75 mg/m ² co 3 tygodnie wykazał znamienne wydłużenie przeżycia	A
U chorych z objawowymi przerzutami do kości z powodu CRPC docetaksel albo mitoksantron z prednizonem lub hydrokortyzonem są realnymi opcjami terapeutycznymi. O ile nie ma przeciwwskazań, docetaksel jest preferowana lekimi pod względem uśmierzania dolegliwości bólowych	A
Terapia drugiej linii w oparciu o docetaksel powinna być rozważana u chorych uprzednio odpowiadających na leczenie docetakselem. W przeciwnym razie, leczenie jest dostosowywane indywidualnie do chorego. W przypadku, gdy pacjenci nie kwalifikują się do terapii kabazytakselem lub abirateronem, docetaksel jest opcją.	A
U pacjentów z nawrotem po I-liniowej chemioterapii docetakselem, zarówno kabazytaksel jak i abirateron mogą być rozważane jako leczenie pierwszego wyboru w II linii leczenia	A
U pacjentów z CRPC z przerzutami do kośćca, nie kwalifikujących się lub nie poddających leczeniu docetakselem, terapia lekiem 223Ra (Alpharadin) wykazała wydłużenie przeżycia.	A

SZ – stopień zaleceń

National Comprehensive Cancer Network 2012 [17]

Leczenie systemowe - II linia

Obecnie brak jest konsensusu odnośnie najskuteczniejszej terapii po niepowodzeniu leczenia docetakselem wśród pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami. Dostępne opcje to: octan abirateronu (kat. 1), kabazytaksel (kat. 2), chemioterapia ratunkowa, ponowne podanie docetakselu, mitoksantron, powtórne ADT, sipuleucel-T, oraz udział w badaniu klinicznym.

OA wykazał kliniczną korzyść i dlatego stanowi nowy standard leczenia po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem w RGK opornym na kastrację z przerzutami (kat. 1). OA należy podawać z prednizonem (2 x 5 mg dziennie). Lek należy przyjmować na czczo (ekspozycja na lek podawany razem z pożywieniem jest wyższa), aby uniknąć objawów nadmiaru mineralokortykoidów, do którego może dojść podczas leczenia. Objawy te obejmują nadciśnienie, hipokaliemię i obrzęk obwodowy. Podczas terapii wskazany jest ścisły monitoring elektrolitów w surowicy.

NCCN włączył również kabazytaksel jako opcje terapeutyczną w II linii terapii pacjentów po niepowodzeniu leczenia docetakselem z RGK z przerzutami. Jest to rekomendacja kategorii 1, na podstawie wyników badania III fazy z

randomizacją, jakkolwiek wydłużenie przeżycia jest względnie krótkie, a efekty uboczne względnie duże. Kabazytaksel nie był testowany wśród pacjentów z dysfunkcją wątroby i dlatego nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów. Należy odstawić kabazytaksel w momencie progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji.

Brak jest badań klinicznych porównujących obydwie leki, jak również nie ma określonych modeli predykcyjnych ani biomarkerów, które mogłyby przyczynić się do identyfikacji pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyść z terapii

Wybór terapii jest oparty głównie o preferencje pacjentów. NCCN zaleca, ścisły monitoring pacjentów obejmujący badania radiologiczne (CT, scyntygrafia kości), test PSA oraz badania progresji choroby. W przypadkach gdy zmiany w PSA lub obrazie kośćca mogą wskazywać na flarę a nie na rzeczywistą progresję kliniczną, terapia powinna być kontynuowana do wystąpienia progresji klinicznej lub nietolerancji. Sekwencyjne stosowanie tych leków jest uzasadnione u pacjentów, którzy kwalifikują się do dalszej terapii systemowej.

NCCN zgodził się, że ponowne podanie docetakselu może być skuteczne w pewnej grupie pacjentów (kat. 2A)

Mitoksantron pozostaje opcją leczenia paliatywnego dla pacjentów, którzy nie są kandydatami do terapii opartej o taksany (rekomendacja oparta o wyniki dawnych badań z randomizacją, w których stwierdzono odpowiedź paliatywną oraz wydłużenie efektu paliacji). Podczas gdy ograniczone dowody sugerują potencjalny efekt paliatywny po zastosowaniu mitoksantronu i innych chemoterapeutyków czy leków hormonalnych, brak jest badań z randomizacją, w których stwierdzono wydłużenie przeżycia po zastosowaniu tych preparatów po niepowodzeniu terapii docetakselom.

Terapia przy zastosowaniu tych leków mogłaby być zastosowana po poinformowaniu pacjenta nt. celów terapii oraz ryzyka/działań ubocznych terapii oraz terapii alternatywnych, która musi obejmować najlepszą terapię wspomagającą.

Panel włączył zastosowanie sipuleucelu-T jako opcję terapeutyczną po chemioterapii lub jej niepowodzeniu (kat. 2A zamiast kat. 1)

Pacjenci z gwałtowną progresją, przerzutami do wątroby lub oczekiwanym czasem przeżycia poniżej 6 miesięcy nie powinni być leczeni sipuleucelem-T

Włączenie do badania klinicznego jest zalecane dla wszystkich pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami.

European Society for Medical Oncology 2010 [18]

Wytyczne nie opisują stosowania octanu abirateronu (lek został zarejestrowany przez EMA we wrześniu 2011r.)

Leczenie w przypadku obecności przerzutów

Pacjenci z RGK opornym na kastrację powinni kontynuować supresję androgenową [I, A]

Pacjenci z RGK opornym na kastrację powinni przyjmować hormonoterapię II-liniową (np. anty-androgen), III-liniową (np. kortykosteroidy) i powinni być rozważeni do IV-liniowej (estrogen lub ketokonazol) [II, C].

Mitoksantron może być uwzględniony jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania docetakselu, jednak jest mniej skuteczny w zakresie uśmierzania bólu oraz nie wydłuża przeżycia. [I, B].

Napromienianie zewnętrzne powinno być u pacjentów RGK opornym na kastrację z bolesnymi przerzutami do kośćca (dawka 1 x 8 Gy posiada jednakową skuteczność w porównaniu do schematów wielofrakcyjnych) [I, A]

Terapia z zastosowaniem izotopu stront-89 lub samar-153 powinna być zastosowana u pacjentów z RGK opornym na kastrację z bolesnymi przerzutami do kośćca [I, B]

Bisfosfoniany podawane dożylnie powinny być zastosowane u pacjentów z bólem kości opornych na radioterapie paliatywną i konwencjonalne środki przeciwbólowe [I, B].

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

National Institute for Health and Clinical Excellence - Maj 2012

“Final Appraisal Determination - Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen” [19]

Abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest rekomendowany jako opcja w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, pod warunkiem, że:

- choroba postępuje po jednej chemioterapii zawierającej docetaksel, oraz
- producent zapewni lek w cenie ustalonej w ramach *patient access scheme*

Uzasadnienie:

Komitet uznał, iż dostępne dowody [badanie COU-AA-301 – przyp. analit.] wskazują na kliniczną skuteczność abirateronu w leczeniu II linii opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.

Komitet uznał, iż chociaż najbardziej wiarygodny ICER był prawdopodobnie wyższy niż ten oszacowany w scenariuszu podstawowym przez producenta (46 800 £ / QALY), był on przypuszczalnie niższy niż 50 000 £ / QALY.

Lek przyjmowany doustnie w domu, i wiąże się z nieznacznymi działaniami niepożądanymi.

Abirateron spełnia wymogi dla terapii wydłużającej życie w zaawansowanym stadium choroby.

National Centre for Pharmacoeconomics (Irlandia) - Maj 2012

Abiraterone Acetate (Zytiga®) for mCRPC [20]

NCPE uważa, iż przy proponowanej cenie leku, octan abirateronu **nie jest kosztowo-efektywny** w leczeniu pacjentów z RGK z przerzutami leczonych wcześniej docetakselem. Wartości ICER są znacznie powyżej progu uznawanego przez HSE tj. 45 000 €/QALY i 20 000 € / QALY.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Marzec 2012

Abiraterone, tablet, 250 mg (as acetate), Zytiga® [21]

Rekomendacja **pozytywna** na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu do kabazytakselu. PBAC uznał, że abirateron posiada lepszy profil bezpieczeństwa i jest wygodniejszy do podawania (doustnie) niż kabazytaksel.

All Wales Medicines Strategy Group - Luty 2012

(rekomendacja nr 0612) [22]

Abirateron (Zytiga) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest **rekomendowany** w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemoterapii docetakselem

Haute Autorité de Santé - Luty 2012

ZYTIGA 250 mg, comprimé, Flacon de 120 comprimés (CIP 2174974) [23]

Rekomendacja pozytywna odnośnie wpisania leku na listę leków refundowanych ze środków ubezpieczenia społecznego oraz na listę leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach oraz innych zakładach publicznej opieki zdrowotnej zgodnie ze wskazaniem i dawkowaniem określonym w ChPL. Poziom refundacji: 100%

Scottish Medicines Consortium - Luty 2012

Rekomendacja nr 764/12 [24]

Octan abirateronu (Zytiga®) **nie jest rekomendowany** do stosowania w ramach NHS Scotland.

Analizowane wskazanie: w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemoterapii docetakselem.

Abirateron w skojarzeniu z prednizonem znacznie wydłużył okres OS w porównaniu z placebo skojarzonym z prednizonem u pacjentów z mCRPC leczonych uprzednio docetakselem. Uzasadnienie kosztów przedstawione przed podmiot wnioskujący w porównaniu do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające, aby uzyskać akceptację SMC. Ponadto, podmiot nie przedstawił wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej.

Planowane jest wydanie kolejnej rekomendacji do 13.08.2012r.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Octan abirateronu jest finansowany ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z dnia 31 sierpnia 2009 r z późn. zm.) [25]

W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia octan abirateronu jest finansowany w umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie pogramy terapeutyczne, w ramach programu chemioterapii niestandardowej zgodnie z Zarządzeniem Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne [26].



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

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez P. Odp. w dniu 04.05.2012 r.:

- Produkt leczniczy Zytiga® jest aktualnie w pełni refundowany w następujących krajach: Austria, Holandia, Hiszpania, Szwajcaria, Walia.
- W krajach: Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Portugalia, Szwecja i Anglia na chwilę obecną wdrożona jest refundacja na wnioski indywidualne. W tych jak i pozostałych krajach UE i krajach EFTA, proces objęcia leku w pełni systemem refundacyjnym jest w toku.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

W związku z nieprzedstawieniem przez Podmiot Odpowiedzialny analiz HTA, przeprowadzono skróconą analizę, siłami wewnętrznymi Agencji. Analiza skrócona miała być w zamyśle przeglądem opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych badań i/lub metaanaliz). Jednak związku z faktem, iż w przeglądach pojawia się tylko jedno badanie RCT (pozostałe to badania faz I i II), analiza została przeprowadzona w oparciu (o ile to możliwe), o oryginalne, pełne teksty badań klinicznych. Propozycja przeprowadzenia oceny w trybie skróconym została zaakceptowana przez Ministra Zdrowia w piśmie z dnia 19.04.2012 r.

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

n/d

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

n/d

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

n/d

6.1.4. Skrócona analiza kliniczna, na podstawie dowodów wtórnych

Wobec braku pełnego raportu HTA przełożonego przez podmiot odpowiedzialny, przeprowadzono wyszukiwania opracowań wtórnych oraz badań klinicznych w bazach informacji medycznych.

Wyszukiwanie publikacji przeprowadzono w bazach Embase, Pubmed, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination zgodnie z poniższymi kryteriami (PICOS):

- Populacja: dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel
- Interwencja – octan abirateronu
- Komparatory: dowolne, zgodne z praktyką kliniczną
- Punkty końcowe: przeżycie całkowite, czas przeżycia bez progresji, działania niepożądane
- Typy badań: Przeglądy systematyczne, meta-analizy lub raporty HTA (w przypadku braku wiarygodnych opracowań wtórnych do analizy zostaną włączone odnalezione badania pierwotne: dla oceny skuteczności - badania III fazy z randomizacją i grupą kontrolną, dla oceny bezpieczeństwa – wszystkie odnalezione badania kliniczne, w których przeprowadzono analizę bezpieczeństwa)

Strategie wyszukiwania opracowań wtórnych oraz badań klinicznych znajduje się poniżej:

Pubmed – badania kliniczne (data wyszukiwania 18.04.2012 r.)

Search	Add to builder	Query	Items found
#7	Add	Search (#3) AND #6	68
#6	Add	Search (#4) OR #5	4454893
#5	Add	Search "Clinical Trial" [Publication Type]	666766
#4	Add	Search (trial[Title/Abstract]) OR study[Title/Abstract]	4245497
#3	Add	Search (#1) OR #2	216
#2	Add	Search (abiraterone[Title/Abstract]) OR zytiga[Title/Abstract]	184

Search	Add to builder	Query	Items found
#1	Add	Search "abiraterone" [Supplementary Concept] OR "17-(3-pyridyl)-5,16-androstadien-3beta-acetate" [Supplementary Concept]	91

Pubmed – opracowania wtórne (data wyszukiwania 18.04.2012 r.)

Search	Add to builder	Query	Items found
#11	Add	Search (#3) AND #10	79
#10	Add	Search (#4) OR #9	1718691
#9	Add	Search ("Review" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]	1702259
#4	Add	Search (("systematic review"[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]) OR metaanalysis[Title/Abstract]	59937
#3	Add	Search (#1) OR #2	231
#2	Add	Search (abiraterone[Title/Abstract]) OR zytiga[Title/Abstract]	197
#1	Add	Search "abiraterone" [Supplementary Concept] OR "17-(3-pyridyl)-5,16-androstadien-3beta-acetate" [Supplementary Concept]	97

Embase – badania kliniczne (data wyszukiwania 18.04.2012 r.)

#	Searches	Results
1	exp abiraterone acetate/ or exp abiraterone/	561
2	(abiraterone or zytiga).ti,ab,kw.	291
3	1 or 2	596
4	exp clinical trial/	872260
5	(trial or study).ti,ab,kw.	4470111
6	4 or 5	4865488
7	3 and 6	270

Embase – opracowania wtórne (data wyszukiwania 18.04.2012 r.)

#	Searches	Results
1	exp abiraterone acetate/ or exp abiraterone/	607
2	(abiraterone or zytiga).ti,ab,kw.	311
3	1 or 2	645
4	exp "systematic review"/	49971
5	meta analysis/	63214

6	("systematic review" or metaanalysis or meta-analysis).ti,ab,kw.	75721
7	4 or 5 or 6	119193
8	3 and 7	9

The Cochrane Library – badania kliniczne oraz opracowania wtórne (data wyszukiwania 18.04.2012 r.)

ID	Search	Hits	Edit	Delete
#1	(abiraterone OR zytiga):ti,ab,kw	3	edit	delete

Przeprowadzono również wyszukiwanie raportów HTA w bazie POP database (słowa kluczowe: abiraterone, Zytiga)

Odnaleziono raporty: LBI-HTA [27], NETSCC [28] oraz NCPE [20] (rekomendację z raportu NCPE zawarto w rozdziale [Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych](#)).

W raportach LBI-HTA oraz NETSCC zamieszczono wyniki badania COU-AA-301.

6.1.5. Wyniki analizy klinicznej

6.1.5.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.5.1.1. Informacje z raportu

n/d (informacja w Rozdziale [Problem decyzyjny](#))

6.1.5.1.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Opracowania wtórne

W wyniku wyszukiwania przeglądów odnaleziono: 79 publikacji w bazie Pubmed oraz 9 publikacji w bazie OvidSP. W bazie Cochrane Library nie odnaleziono żadnych przeglądów (odnaleziono 1 badanie oraz 2 raporty HTA).

W odnalezionych opracowaniach wtórnych opisywano tylko jedno badanie RCT III fazy - de Bono 2011 [29], dlatego zdecydowano się sięgnąć do jego pełnego tekstu.

Badania kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 18.04.2012 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 68 publikacji w bazie Pubmed
- 270 publikacji w bazie Embase (via OvidSP)
- 2 publikacje w bazie CENTRAL

Razem 340 publikacji.

Po usunięciu duplikatów, a następnie po zapoznaniu się z pełnymi tekstami pozostałych 278 publikacji, do analizy włączono:

Do analizy efektywności klinicznej:

- badanie III fazy – COU-AA-301 (NCT00638690) opisane w publikacji De Bono 2011 [29] – jedyne badanie RCT, co potwierdziło się w odnalezionych opracowaniach wtórnych

- badanie Efstathiou 2012 [30]

Do analizy bezpieczeństwa:

- badanie III fazy – COU-AA-301 (NCT00638690) opisane w publikacji De Bono 2011 [29]

- 4 badania I i II fazy:

- COU-AA-001 (NCT00473512) opisane w publikacjach Attard i in. 2008 [31] i Attard i in. 2009 [32];
- COU-AA-002 (NCT00473746) opisane w publikacji Ryan i in. 2010 [33]
- COU-AA-003, opisane w publikacji Reid i in. 2010 [34]
- COU-AA-004, opisane w publikacji Danila i in. 2010 [35]
- NCT00544440 opisane w publikacji Efstathiou 2012 [30] – charakterystykę oraz wyniki opisano na podstawie abstraktu [REDACTED]

Tab. 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa octanu abirateronu.

<p>COU-AA-301 (NCT00638690)</p> <p>De Bono 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faza III • Randomizacja • Podwójne zaślepienie • Grupa kontrolna – placebo • Sponsor: Cougar Biotechnology, Inc. i granty Medical Research Council of the United Kingdom, Experimental Cancer Medical Centre, National Institute for Health Research Biomedical Research Centre i Prostate Cancer Foundation • Hipoteza - Superiority • Ocena w skali Jadad - 3 (ankieta zamieszczona pod tabelą) • Badanie rejestracyjne w EMA i FDA 			
<p>Populacja (N=1195):</p> <ul style="list-style-type: none"> - oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami - po terapii docetakselem - Progresji choroby 	<p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - octan abirateronu (1000mg/1x dziennie) + prednizon (5mg/2xdziennie), n=797 - placebo + prednizon (5mg/2xdziennie), n=398 	<p>Punkty końcowe:</p> <p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS) <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - współczynnik odpowiedzi PSA - czas do progresji PSA - czas przeżycia bez progresji (PFS) <p>Bezpieczeństwo</p>	<p>Okres leczenia</p> <p>mediana</p> <p>8 mies.</p> <p>(grupa OA+PRD)</p> <p>4 mies.</p> <p>(grupa PLA+PRD)</p> <p>Okres obserwacji</p> <p>mediana</p> <p>12,8 mies.</p>
<p>Efstathiou 2012 (NCT00544440)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Open label • II faza • Sponsor: Ortho Biotech Oncology Research & Development (jednostka Cougar Biotechnology), Prostate Cancer Foundation Young Investigator Award, granty US Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium No. W81-XWH-09-1-0148 i No. PC094304, grant National Cancer Institute Cancer Center No. 5P30 CA16672-35, Janssen Global Services. 			
Populacja (N=57)	Interwencje	Punkty końcowe	Okres leczenia

<p>Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, z przerzutami do szpiku kostnego, uprzednio poddani maks. dwóm chemioterapiom</p>	<p>OA (1000 mg / 1x dziennie) + prednizon (5 mg / 2x dziennie)</p>	<p>Główne: Ocena zależności pomiędzy szlakami sygnalizacyjnymi testosteronu w komórkach nowotworowych szpiku kostnego, stężenia testosteronu w szpiku i krwi a odpowiedzią kliniczną</p> <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • Stabilna choroba • Odpowiedź częściowa • Redukcja stężenia PSA: $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ • Bezpieczeństwo, tolerancja 	<p>Mediana okresu leczenia – 233 dni</p>
<p>COU-AA-001 (NCT00473512)</p> <p>Attard 2008</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faza I • Open-label • Badanie z eskalacją dawki • Sponsor: Cougar Biotechnology, grant z Cancer Research UK, Medical Research Council, the Prostate Cancer Research Foundation, the Royal Marsden Hospital Research Fund, grant Experimental Cancer Medicine Centre grant, Bob Champion Cancer Trust. <p>Attard 2009</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faza II • Open-label • Sponsor: Cougar Biotechnology, grant Cancer Research UK program, grant Cancer Research UK i Department of Health (Ref: C51/A7401), the Royal Marsden Hospital Research Fund, Prostate Cancer Foundation, the National Cancer Research Institute Prostate Cancer Collaborative 			
<p>Populacja</p> <p>Faza I (N=21) Nieleczeni pacjenci z CRPC (wszyscy pacjenci po kastracji, z progresją po leczeniu antyandrogenowym)</p> <p>Faza II (N=54) Nieleczeni pacjenci z CRPC (wszyscy pacjenci po kastracji, z progresją po leczeniu antyandrogenowym)</p>	<p>Interwencje:</p> <p>Faza I: OA w dawkach: 250, 500, 750, 1 000 lub 2 000 mg.</p> <p>Faza II: OA w dawce 1 000 mg</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Faza I:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo • Tolerancja • Analiza farmakokinetyczna • Analiza farmakodynamiczna • Działanie przeciwnowotworowe • Przełamywanie oporności • Status genu ERG <p><u>Faza II:</u></p> <p><i>I-rzędowe:</i> Co najmniej 50% spadek poziomu PSA po 12 tyg. terapii</p> <p><i>II-rzędowe:</i></p>	<p>Okres leczenia:</p> <p>Brak informacji</p>

		Spadek poziomu PSA o co najmniej 30%	
		<i>Inne:</i>	
		- spadek poziomu PSA poniżej $\geq 90\%$	
		- ocena radiologiczna	
		- zmiany w CTC	
		- mediana czasu do progresji PSA	
COU-AA-002 (NCT00473746)			
Ryan 2010			
<ul style="list-style-type: none"> Faza I Sponsor: Cougar Biotechnology, The Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium, Grant No. K23CA115775 (C.J.R.) National Institutes of Health. 			
Populacja (N=33) Pacjenci z opornym na kastrację RGK, bez uprzedniej chemioterapii (58% po uprzedniej terapii ketokonazolem)	Interwencje Faza I OA w dawkach: 250, 500, 750, 1 000 Faza II OA: 1000mg i prednizon 5mg	Punkty końcowe Faza I <i>I-rzędowe</i> Określenie maksymalnej tolerowanej dawki <i>II-rzędowe</i> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo/tolerancja analiza farmakokinetyczna analiza farmakodynamiczna potrzeba podania steroidów aktywność przeciwnowotworowa Faza II <i>I-rzędowe:</i> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów uzyskujących spadek poziomu PSA ponad $>50\%$ podczas terapii skojarzonej z prednizonem <i>II-rzędowe:</i> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo/tolerancja dodatkowe parametry oceniające aktywność przeciwnowotworową oraz korzyści zdrowotne 	Okres leczenia Brak informacji
COU-AA-003			
Reid 2010			
<ul style="list-style-type: none"> Faza II Sponsor: Cougar Biotechnology 			
Populacja (N=47) Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu leczenia docetakselem (N=47)	Interwencje OA w dawce 1 000 mg	Punkty końcowe <i>I-rzędowe:</i> Odsetek pacjentów uzyskujących spadek poziomu PSA o co najmniej 50% <i>II-rzędowe:</i> - odsetek pacjentów uzyskujących spadek poziomu PSA o co najmniej 30% i co najmniej 90% - odpowiedzi wg RECIST (Response	Okres leczenia 5 pacjentów poniżej 12 tyg.; 18 przez 12 do 23 tyg.; 12 przez 24 do 47 tyg.; 12 przez co najmniej 48 tyg. W momencie odcięcia danych (maj 2009), 5 pacjentów nadal otrzymywało OA (najdłużej co najmniej 913 dni)

		Evaluation Criteria in Solid Tumors) - okres udziału w badaniu - czas do progresji PSA - bezpieczeństwo i tolerancja - ilość krążących komórek nowotworowych	
COU-AA-004 Danila 2010 <ul style="list-style-type: none"> Faza II Sponsor: Cougar Biotechnology, the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Specialized Program of Research Excellence (SPORE) Grant in Prostate Cancer (P50 CA92629), the Department of Defense Prostate Cancer Research Program (PC051382) i the Prostate Cancer Foundation. 			
Populacja (N=58) Pacjenci z CRPC, po niepowodzeniu deprywacji androgenowej i chemioterapii docetakselem (47% pacjentów przyjmowało uprzednio ketokonazol)	Interwencje OA w dawce 1 000 mg + prednizon w dawce 5 mg	Punkty końcowe <i>I-rzędowe:</i> odsetek pacjentów uzyskujących spadek poziomu PSA o co najmniej 50% <i>inne:</i> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź wg RECIST zmiana statusu wg ECOG ilość krążących komórek nowotworowych czas do progresji PSA bezpieczeństwo 	Okres leczenia Maksymalnie 12 cykli (1 cykl – 28 dni). Leczenie przekraczające 12 cykli za zgodą badaczy i sponsora

Skala oceny jakości Jadad dla badania COU-AA-301 (NCT00638690; De Bono 2011)

	Tak/Nie	Punkty
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Nie	0
Czy dodać 1 pkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	Tak	1
Czy dodać 1 pkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	Nie	0
Czy odjąć 1 pkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0
Czy odjąć 1 pkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0
	Suma	3

Do analizy klinicznej włączono badania w których raportowano klinicznie istotne punkty końcowe tj. przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia bez progresji (PFS), natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie wyżej opisane badania.

Wyniki analizy klinicznej:

- Badanie de Bono 2011 (COU-AA-301) [29]**

Ogółem 1195 chorych przydzielono losowo do grupy otrzymującej octan abirateronu (dalej OA) z prednizonem (797 chorych) (lub do grupy otrzymującej placebo z prednizonem (398 chorych)). Wyjściowe cechy demograficzne i inne były prawidłowo zrównoważone w obu grupach leczenia. U większości chorych (67%) stwierdzono radiologiczne cechy progresji nowotworu przed włączeniem do badania. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 8 miesięcy w grupie otrzymującej OA z prednizonem (grupa OA) i 4 miesiące w grupie otrzymującej placebo z prednizonem (grupa placebo). Mediana czasu obserwacji dla całej badanej populacji wyniosła 12,8 miesiąca.

Pierwszorzędowe punkty końcowe				
Parametr	OA (n=797)	PLA (n=398)	HR [95% CI]	p
Mediana całkowitego czasu przeżycia [mies.]	14,8	10,9	0,65 [95%CI: 0,54-0,77]	<0,001

W zaplanowanej wcześniej analizie etapowej leczenie octanem abirateronu z prednizonem zmniejszyło ryzyko zgonu o 35,4% w porównaniu z obserwowanym w grupie placebo z prednizonem (HR 0,65; [95%CI: 0,54-0,77], $p<0,001$). W populacji ITT zmarło ogółem 552 chorych: 333 w grupie octanu abirateronu (42%) i 219 w grupie placebo (55%). Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 14,8 miesiąca w grupie octanu abirateronu i 10,9 miesiąca w grupie placebo. Wpływ octanu abirateronu i prednizonu na przeżycie całkowite był zgodny we wszystkich podgrupach, a istotność wpływu leczenia na przeżycie całkowite po uwzględnieniu czynników stratyfikacyjnych w analizie wieloczynnikowej silna (HR dla zgonu 0,66; [95%CI: 0,55-0,78], $p<0,001$). Dane te skłoniły niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo do zalecenia odśledzenia danych zgromadzonych w badaniu i umożliwienia chorym z grupy placebo przejścia do grupy octanu abirateronu, jeśli spełniali kryteria określone w poprawce 3.0 protokołu badania (protokół dostępny na stronie www.nejm.org).

Zaktualizowane dane dotyczące przeżycia całkowite zamieszczono w doniesieniu konferencyjnym Scher 2011 [36]. Mediana okresu obserwacji wyniosła 20,2 mies. W grupie OA mediana OS wyniosła 15,8 mies., a w grupie placebo 11,2 mies. Różnica median OS wyniosła 4,6 mies., HR=0,74 ($p<0,0001$).

Drugorzędowe punkty końcowe				
Parametr	OA (n=797)	PLA (n=398)	HR [95% CI]	p
Czas do progresji PSA [mies.]	10,2	6,6	0,58 [0,46-0,73]	<0,001
Przeżycie wolne od progresji nowotworu zgodnie z wynikami badań obrazowych [mies.]	5,6	3,6	0,67 [0,59-0,78]	<0,001
Odsetek odpowiedzi PSA				
Ogółem	38,0	10,1	-	<0,001
Potwierdzenie odp. na podstawie stężenia PSA	29,1	5,5	-	<0,001
Odp. obiektywna na podst. wyników badań obraz.	14,0	2,8	-	<0,001

Wyniki analizy wszystkich drugorzędowych punktów końcowych potwierdziły przewagę OA nad placebo, w tym potwierdzonego odsetka odpowiedzi PSA (29 vs 6%, $p<0,001$), odsetka odpowiedzi obiektywnych określonych na podstawie RECIST wśród chorych z wyjściowo mierzalnymi ogniskami nowotworu (14 vs 3%, $p<0,001$), czasu do wystąpienia progresji PSA (10,2 vs 6,6 mies.) oraz mediany przeżycia wolnego od progresji ocenianego na podstawie

wyników badań obrazowych (5,6 vs 3,6 mies.). Opierając się na wynikach stężenia PSA stwierdzono, że leczenie OA zmniejszyło ryzyko progresji nowotworu o 42% (HR 0,58; [95%CI: 0,46-0,73], $p < 0,001$), zaś na podstawie wyników badań obrazowych towarzyszyło mu zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu o 33% (HR 0,67; [95%CI: 0,58-0,78], $p < 0,001$).

Ocena eksploracyjnych punktów końcowych badania podczas analizy etapowej również wykazała przewagę OA nad placebo, w tym wydłużenie czasu do wystąpienia u 25% chorych zdarzenia ze strony układu kostnego (9,9 vs 4,9 mies.) oraz częstsze łagodzenie bólu u chorych z wyjściowym jego nasileniem ocenianym na 4 lub więcej punktów i co najmniej jednokrotną jego oceną w trakcie obserwacji (44 vs 27%, $p = 0,002$). W porównaniu z chorymi z grup[ą] placebo, wśród chorych z grupy octanu abirateronu obserwowano stałe zmniejszanie się dolegliwości bólowych.

- **Badanie Efstathiou 2012 [30]**

Analizie poddano 56 pacjentów. Mediana czasu przeżycia wyniosła 555 dni (95% CI: 440-965+ dni), tj. ponad 18 mies.

6.1.5.1.3. Inne odnalezione informacje

Prescrire 2012 [37]

W publikacji opisano wyniki badania COU-AA-301, które zamieszczono również w niniejszej analizie.

Wyniki badań RCT III fazy dla komparatorów:

- Kabazytaksel

W badaniu TROPIC [41] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem. W grupie kabazytakselu znalazło się 378 pacjentów, w grupie mitoksantronu 377. Pierwszorzędowym punktem końcowym było OS. Wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie kabazytakselu niż w grupie mitoksantronu, mediana czasu przeżycia wynosiła odpowiednio 15,1 miesiąca [95%CI: 14,1; 16,3] i 12,7 miesiąca [95%CI: 11,6; 13,7]; wydłużenie mediany przeżycia o 2,4 miesiąca. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 30% (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83], $p < 0,0001$).

- Docetaksel i mitoksantron

Pierwszym cytostatykiem zarejestrowanym przez FDA (Food and Drug Administration) w 1996 roku jako lek, którego skuteczność w raku stercza wykazano w badaniach III fazy, był mitoksantron. Wykazywał on paliatywną skuteczność u 29% pacjentów w porównaniu z grupą 12% pacjentów leczonych tylko sterydami. Kolejnym lekiem, który przeszedł badania III fazy klinicznej i został zarejestrowany przez FDA w 2004 roku i EMA (European Medicines Agency) w 2005 jako standardowy lek I rzutu w HRPC był docetaksel (Taxotere). W badaniach SWOG 9916 [42] i TAX 327 [43] docetaksel podawany razem z prednizonem co 3 tygodnie, wykazywał w porównaniu z mitoksantronem i prednizonem wydłużenie czasu przeżycia oraz korzystny wpływ na jakość życia. Niestety, wydłużenie czasu przeżycia w obu badaniach nie było dłuższe niż 3 miesiące w porównaniu do grupy leczonej mitoksantronem, a większość pacjentów doświadczyła progresji po upływie 7 miesięcy. Objawy toksyczne leczenia docetakselem są miernie wyrażone: u około 1/3 pacjentów występuje neutropenia (jednakże gorączki neutropeniczne obserwuje się u mniej niż 3% pacjentów), niedokrwistość i uczucie zmęczenia u mniej niż 5% pacjentów. Biorąc pod uwagę dane z tych prób klinicznych, EAU Guidelines zaleca stosowanie docetakselu u pacjentów z objawowym, przerzutowym rakiem stercza, na równi z mitoksantronem.

6.1.5.2. Bezpieczeństwo

6.1.5.2.1. Informacje z raportu

n/d

6.1.5.2.1. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Wyniki odnośnie bezpieczeństwa w badaniu de Bono 2011 (COU-AA-301):

Dawkowanie w grupie OA: OA - 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) raz na dobę + prednizon – 5 mg, 2x dobę

Dawkowanie w grupie PLA: 4 tabletki placebo + prednizon – 5 mg, 2x dobę

Tab. 11. Częstotliwość [%] działań niepożądanych stopnia 3 i 4, występujących u co najmniej 5% pacjentów

	Octan abirateronu (N=791)		Placebo (N=394)	
	St. 3	St. 4	St. 3	St. 4
Anemia	6	1	6	2
Zmęczenie	8	<1	9	1
Ból pleców	6	<1	9	<1
Ból kości	5	<1	6	1

11% pacjentów w grupie OA oraz 13% pacjentów w grupie placebo zmarło w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki leków, przeważnie jako rezultat progresji choroby. Odsetek pacjentów, u których wystąpienie NDŁ doprowadziło do zgonu w było mniejsze w grupie OA niż w grupie placebo (12% vs 15%). Z powodu działań niepożądanych leczenie zakończyło w grupie OA - 19%, a w grupie placebo – 23% pacjentów (P=0,09).

Działania niepożądane z pozostałych badań (bez grupy kontrolnej) zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 12. Działania niepożądane w badaniach bez grupy kontrolnej.

Badanie	Dawkowanie	NDL
COU-AA-001 (N₁=21, N₂=54)	N ₁ : OA od 250 do 2 000 mg N ₂ : 1 000 mg	N ₁ : 1 przypadek hipokaliemii st. 3 w kohorcie 500 mg N ₂ : brak NDŁ ≥ 2 stopnia
COU-AA-002 (N=33)	OA od 250 do 1 000 mg (tabletki po 250 mg)	Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. i 4. (występowały w kohorcie 500 mg, n=9) należały: zaparcie (1 pacjent), hipokaliemia (1 pacjent), nadciśnienie (1 pacjent).
COU-AA-003 (N=47)	OA – 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) raz na dobę	Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3 należały: zmęczenie (6%) oraz nudności (4%). NDŁ stopnia 4 nie stwierdzono.
COU-AA-004 (N=58)	OA - 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) raz na dobę + prednizon – 5 mg, 2x dobę	Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3 należało zmęczenie (2%). NDŁ stopnia 4 nie stwierdzono.
Efstathiou 2012 (N=57)	OA - 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) raz na dobę + prednizon – 5 mg, 2x dobę	Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3 należały: hiperglikemia związana z leczeniem sterydami (n=3) i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (n=2). NDŁ stopnia 4 nie odnotowano.

W badaniach COU-AA-001, COU-AA-002 i COU-AA-004 oraz Efstathiou 2012 nie podano informacji o liczbie zgonów.

W badaniu COU-AA-003 raportowano 3 zgony. Nie stwierdzono związku pomiędzy podaniem leku a zgonami.

6.1.5.2.2. Inne odnalezione informacje

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®

Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie i infekcje dróg moczowych.

Zytiga może wywoływać nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w następstwie swojego mechanizmu działania. W badaniu fazy 3 oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zytiga niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 17% versus 8%, nadciśnienie 9% versus 7% i zastój płynów (obrzęk obwodowy) 25% versus 17%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zytiga, stwierdzano hipokaliemię stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 3.0) (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) oraz nadciśnienie stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 3.0) u odpowiednio 4% i 1% pacjentów. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejszało częstość i nasilenie tych działań niepożądanych.

Stabelaryzowane zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych pacjentom z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy stosowali agonistę luliberyny (hormon uwalniający hormon luteinizujący, LHRH) lub byli wcześniej leczeni za pomocą orchidektomii, podawano produkt leczniczy Zytiga w dawce 1000 mg na dobę w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu (10 mg na dobę). Pacjenci nie tolerowali lub mieli niepowodzenia dwóch wcześniej stosowanych schematów chemioterapii, z których jeden zawierał taksany.

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych przedstawiono poniżej wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej kategorii o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 13. Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często: infekcja dróg moczowych
Zaburzenia endokrynologiczne	niezbyt często: niewydolność nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: hipokaliemia często: hipertriglicydemia
Zaburzenia serca	często: niewydolność serca*, dusznica bolesna, niemierność, migotanie przedsionków, częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często: nadciśnienie tętnicze krwi
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: obrzęk obwodowy

*Niewydolność serca obejmuje także: zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory i zmniejszenie frakcji wyrzutowej

Następujące działania niepożądane stopnia 3. wg CTCAE (wersja 3.0) wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zytiga: hipokaliemia u 3%; infekcje dróg moczowych u 2%; oraz następujące u 1% pacjentów: obrzęk obwodowy, zwiększenie aktywności AlAT, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca i migotanie przedsionków. Hipertriglicerydemia stopnia 3. wg CTCAE (wersja 3.0) i dusznica bolesna wystąpiły u < 1% pacjentów. Obrzęk obwodowy, hipokaliemia, infekcje dróg moczowych i migotanie przedsionków stopnia 4. wg CTCAE (wersja 3.0) wystąpiły u < 1% pacjentów.

Opis wybranych działań niepożądanych

Sercowo-naczyniowe działania niepożądane

Badanie Fazy 3 przeprowadzono z wyłączeniem pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA lub frakcją wyrzutową serca wynoszącą < 50%. Wszyscy włączeni pacjenci (zarówno w grupie czynnie leczonej oraz w grupie placebo) otrzymywali jednocześnie supresję androgenową, głównie z zastosowaniem agonistów LHRH, których stosowanie wiązało się z wystąpieniem cukrzycy, zawału mięśnia sercowego, incydentów mózgowo-naczyniowych i nagłego zgonu z przyczyn kardiologicznych. Sercowo-naczyniowe działania niepożądane w badaniu 3 fazy wystąpiły u 11% pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Zytiga i u 7% pacjentów otrzymujących placebo.

Hepatotoksyczność

U pacjentów stosujących produkt leczniczy Zytiga stwierdzano hepatotoksyczność ze zwiększoną aktywnością AlAT, AspAT i stężenia całkowitego bilirubiny. We wszystkich badaniach klinicznych, stwierdzano zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby (AlAT lub AspAT zwiększone o > 5 x powyżej górnej granicy normy [GGN] lub bilirubina zwiększona o > 1,5 x GGN) u około 2% pacjentów którzy otrzymywali produkt leczniczy Zytiga, zwykle podczas pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii. W badaniu klinicznym 3 fazy, pacjenci u których wyjściowe wartości AlAT lub AspAT były podwyższone, częściej doświadczali zwiększenia testów czynnościowych wątroby, niż pacjenci rozpoczynający leczenie z prawidłowymi wartościami. Gdy stwierdzano zwiększenie AlAT lub AspAT o > 5 x GGN lub zwiększenie bilirubiny o > 3 x GGN, stosowanie produktu leczniczego Zytiga było wstrzymywane lub przerywane. W dwóch przypadkach wystąpiło znaczne zwiększenie wyników testów czynnościowych wątroby. Tych dwóch pacjentów z prawidłową wyjściową czynnością wątroby doświadczyło zwiększenia AlAT lub AspAT od 15 do 40 x GGN i zwiększenia bilirubiny od 2 do 6 x GGN. Po odstawieniu produktu leczniczego Zytiga u obu pacjentów testy czynnościowe wątroby powróciły do normy a u jednego pacjenta wznowiono leczenie bez ponownego zwiększania się wyników testów.

Ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności było w badaniach klinicznych zaniżone w skutek wyłączenia pacjentów z czynnym lub objawowym zapaleniem wątroby lub wyjściowymi wartościami AlAT i AspAT $\geq 2,5$ x GGN w przypadku braku przerzutów do wątroby i > 5 x GGN jeśli stwierdzano przerzuty do wątroby. Ujawnienie się nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby u pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych skutkowało zdecydowanym postępowaniem wymagającym przerwania leczenia i zezwoleniem na wznowienie terapii dopiero po powrocie wyników testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych. Pacjentów ze zwiększeniem AlAT lub AspAT o > 20 x GGN nie leczono ponownie. Nieznane jest bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii u tych pacjentów. Mechanizm hepatotoksyczności nie jest poznany.

Z informacji przekazanej przez P. Odp. (pismo z dnia 4 maja br.) wynika, iż władze dopuszczające do obrotu produkt leczniczy Zytiga® nie zaleciły żadnych środków minimalizacji ryzyka (tj. materiałów edukacyjnych czy też innych – niestandardowych) poza ostrzeżeniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz Ulotce dla Pacjenta.

Nie odnaleziono alertów oraz komunikatów bezpieczeństwa na stronach: FDA (MedWatch), EMA i URPL.

6.2. Analiza ekonomiczna

Podmiot odpowiedzialny nie przekazał analizy ekonomicznej. W związku z powyższym w celu oszacowania stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych przeprowadzono wyszukiwanie opracowań ekonomicznych stanowiących dowody naukowe do wykorzystania w zakresie rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

W celu odnalezienia dowodów naukowych zawierających analizy ekonomiczne opisujące rozpatrywany problem decyzyjny dokonano wyszukiwania w następujących bazach danych:

- The Cochrane Library
- The Centre for Reviews and Dissemination
- Trip Database

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 opracowania ekonomiczne: Connock 2011 [28], NHS-RDTC 2011 [38], NHSCR 2010a [38], NHSCR 2010b [40], Nachtnebel 2011 [27].

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

n/d

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

n/d

6.2.4. Skrócona analiza ekonomiczna (na podstawie dowodów wtórnych)

Connock 2011 [28]

Jest to opracowanie wykonane dla NICE przez Warwick Evidence, Warwick Medical School dla NICE w którym poddawano krytycznej analizie zestaw analiz HTA wykonanych na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego skierowany do NICE w ramach oceny skuteczności i efektywności klinicznej octanu abirateronu w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka prostaty w przypadku nieskuteczności pierwszej linii leczenia. Całe opracowanie zawiera krytyczną analizę zarówno części klinicznej jak i efektywności ekonomicznej. W poniższym rozdziale opisano wyniki dotyczące analizy ekonomicznej. Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na zastosowane zaczerpnięcie dotyczących danych wrażliwych niektóre szczegółowe wyniki nie są dostępne do wiadomości publicznej i jedynie ogólne wnioski mogły być zaprezentowane.

NHS-RDTC 2011 [38]

Jest to jeden z raportów ewaluacyjnych dotyczących technologii medycznych przygotowywany przez brytyjski *Regional Drug and Therapeutics Centre* przy współpracy z lokalnym oddziałem NHS. Celem tego raportu jest zapewnienie rozeznania i wytycznych dla świadczeniodawców w zakresie zalecanego przypisywania danego leku zarówno w aspektach klinicznych jak i poza klinicznych.

NHSCR 2010a [38]

Jest to opracowanie typu *horizon scan* wykonane przez brytyjski *The National Horizon Scanning Centre Research Programme*. Jego celem było wykonanie krótkiego zwięzłego podsumowania dostępnych na danych na temat przedmiotowej technologii medycznej, którą w tym przypadku było zastosowanie octanu abirateronu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym, odpornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, w drugiej linii leczenia, w skojarzeniu z prednizolonem, po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej taksany.

NHSCR 2010b [40]

Analogicznie jak poprzednio jest to opracowanie typu *horizon scan* wykonane przez brytyjski *The National Horizon Scanning Centre Research Programme*. Jego celem było wykonanie krótkiego zwięzłego podsumowania dostępnych na danych na temat przedmiotowej technologii medycznej, którą w tym przypadku było zastosowanie octanu abirateronu

do leczenia pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, w skojarzeniu z kortykosteroidami w drugiej lub trzeciej linii leczenia po niepowodzeniu terapii hormonalnych.

Nachtnebel 2011 [27]

Jest to opracowanie typu *horizon scan* w zakresie onkologii wykonane przy współpracy austriackiego LBI oraz niemieckiego HTA Zentrum Bremen. W publikacji tej dokonano podsumowania informacji dotyczących efektywności klinicznej oraz dotyczącej efektywności kosztowej rozpatrywanej technologii medycznej, którą zdefiniowano jako: zastosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizolonem do leczenia pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem prostaty po niepowodzeniu schematów leczenia zawierających docetaksel.

6.2.5. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.5.1. Informacje z raportu

n/d

6.2.5.2. Informacje z pełnej/skróconej analizy klinicznej

Connock 2011 [28]

W ocenie autorów analizy weryfikacyjnej przedstawione przez podmiot odpowiedzialny opracowanie dotyczące efektywności ekonomicznej było dobrej jakości. Wykonano modelowanie obejmujące dożywotni horyzont czasowy, z trzytygodniowym cyklem terapii, do którego włączono pacjentów którzy poddawani byli wcześniej chemioterapii. Dodatkowo wyszczególniono subpopulację, która poddawana była tylko jednemu cyklowi chemioterapii. Porównywanymi w modelu interwencjami były octan abirateronu + prednizolon (AAP) oraz placebo plus prednizolon (PP) Dodatkowo porównywano AAP ze schematem mitoksantron + prednizolon. W odniesieniu do kwestii merytorycznych i konstrukcji modelu autorzy analizy oceniają złożoną przez podmiot odpowiedzialny dokumentację jako wiarygodną i dobrej jakości.

Zastosowanie schematu AAP okazało się być bardziej użyteczne niż PP (oszacowano, że wyższa jakość życia osiągnęli będą pacjenci w grupie leczonej niż w grupie kontrolnej). Ze względu na fakt iż dane kosztowe są zaczernione jako wrażliwe nie można przytoczyć konkretnych oszacowań dotyczących poszczególnych schematów leczenia.

W odniesieniu do końcowych wyników dotyczących współczynników użyteczności kosztowej dla porównań między poszczególnymi terapiami wynosiły:

- Dla porównania APP vs. PP, oszacowany ICER dla populacji ogólnej wynosił 60 292 GBP/QALY (AAP był bardziej użyteczny, ale jednocześnie droższy).
- Dla porównania APP z mitoksantronem (z lub bez prednizolonu) APP okazał się technologią dominującą (skuteczniejszą i tańszą).

NHS-RDTC 2011 [38]

Szablon z godnie z którym wykonywany jest tego typu raport zakłada raportowania oszacowanie i określenie kosztów, jednak autorzy zaznaczają, że w momencie powstawania danego raportu dane kosztowe dotyczące stosowania octanu abirateronu w praktyce klinicznej były niemożliwe do oszacowania. Raport zawiera opis danych klinicznych z dostępnych badań (które zostały już opisane w części klinicznej niniejszego raportu) oraz informację o zalecanym dawkowaniu, nie ma natomiast danych kosztowych które mogłyby być wykorzystane przy szacowaniu efektywności kosztowej.

NHSCR 2010a [38]

Wyniki opracowania odnoszą się jedynie do aspektów klinicznych. W części dotyczącej danych kosztowych zaznaczone jest, że dane takie na dzień powstania raportu były niemożliwe do oszacowania.

NHSCR 2010b [40]

Wyniki opracowania odnoszą się jedynie do aspektów klinicznych. W części dotyczącej danych kosztowych zaznaczone jest, że dane takie na dzień powstania raportu były niemożliwe do oszacowania.

Nachtnebel 2011 [27]

W opracowaniu nie oszacowano efektywności kosztowej. Nie określono również szacowanych kosztów w warunkach austriackich. Odwołano się jednak do dostępnych danych określających poziom kosztów w USA oraz w Niemczech.

W warunkach amerykańskich miesięczny koszt leczenia (tylko cena leku) został oszacowany na około 5 000 USA (3 500 €). Z badań klinicznych oszacowano, że mediana długości trwania terapii wynosi 8 miesięcy, całkowite koszty leczenia dla jednego pacjenta oszacowano na 28 000 €.

W warunkach niemieckich koszt miesięcznego leczenia (tylko cena leku) został oszacowany na ok 5 000 €, co przy 8 miesiącach przeciętnej terapii powodowałoby koszt leczenia jednego pacjenta w wysokości 40 000 €.

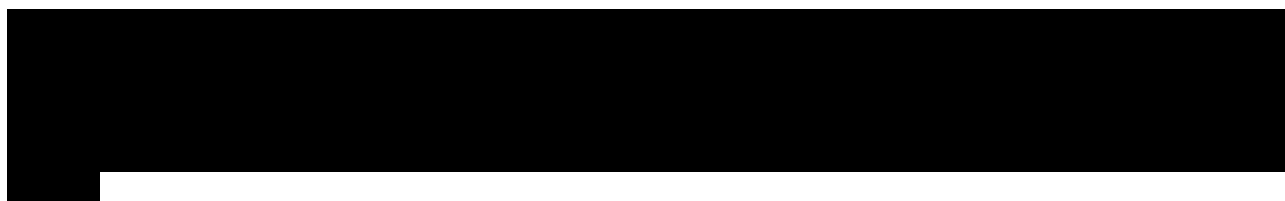
6.2.5.3. Inne odnalezione informacje



6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.1. Metodologia oceny

Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył analizy HTA określającej wpływ na system ochrony zdrowi. AOTM nie dysponuje również danymi Narodowego Funduszu Zdrowia, które określałyby dotychczasowe wykorzystanie przedmiotowej technologii medycznej, gdyż mimo kilkukrotnych próśb Fundusz danych takich do dnia zakończenia prac nad raportem nie przekazał.



Komentarz analityka: opracowanie przekazano wyłącznie w formie papierowej

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

n/d

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

n/d

6.3.4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.4.1. Informacje z raportu

n/d

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

n/d

6.3.4.3. Informacje z innych źródeł

We wspomnianym opracowaniu dokonano szacowania populacji docelowej w oparciu o następujące dane:

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2009 roku zarejestrowano 9 142 przypadki zachorowań na RGK.

Prognoza Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii na rok 2015 wynosi 13 394 zachorowania z rocznym wzrostem w latach 2010-2015 na poziomie 6,7%.

Przerzuty do kości występowały u około 90% chorych na RGK (na podstawie badania de Bono 2011).

W związku z powyższymi informacjami roczny przyrost zachorowań oszacowana na 1 898 rocznie w roku 2013.

Można próbować bardzo ogólnie oszacować koszty dla NFZ związane z finansowaniem octanu abirateronu mnożąc oszacowaną populację docelową przez całkowity koszt leczenia oszacowany na podstawie danych z pisma podmiotu odpowiedzialnego z dnia 4 maja br.

W związku z brakiem rzetelnych danych takie oszacowanie jest jednym jakie można przeprowadzić. Koszty dla NFZ związane z finansowaniem octanu abirateronu wynosiłyby około 38,20 mln PLN rocznie. Należy jednak pamiętać, że są to oszacowania obarczone dużym błędem, dotyczą jedynie ceny samego leku oraz nie uwzględniają oszczędności związanych ze zmniejszeniem zużycia konkurencyjnych technologii medycznych.

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

W przekazanym opracowaniu nie oszacowano potencjalnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych ani na aspekty etyczne i społeczny.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert	Przesłanka
[Redacted]	Wydłuża przeżycie chorych z rakiem stercza opornym na kastrację, u których stwierdza się progresję w trakcie leczenia docetakselem
[Redacted]	OA (+ niskie dawki prednizonu) wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia chorych w ww. wskazaniu w porównaniu z placebo. Przy odpowiednim monitorowaniu, tolerancja leczenia jest zadowalająca. Lek stanowi istotną szansę dla chorych, u których chemioterapia nie jest możliwą opcją
[Redacted]	Dla chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po chemioterapii zawierającej docetaksel nie było dotąd opcji terapeutycznej oprócz łagodzenia objawów choroby
[Redacted]	W badaniu Bono w NEJM z 2011 r. wykazano, że OA z prednizonem, w porównaniu do placebo z prednizonem, wydłuża przeżycie u chorych na CRPC z przerzutami, u których po chemioterapii opartej na docetakselu nastąpiła progresja nowotworu. Stwierdzono, że leczenie octanem abirateronu zmniejszyło ryzyko progresji nowotworu o 42%, jaki i zmniejszyło wpływ bólu na codzienną aktywność, oraz wydłużyło czas do wystąpienia paliacji objawów bólowych (TPR). Stosowanie abirateronu z prednizonem wydłuża medianę czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem (SRE) kostnym o 5 mies. wg NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer 2012 Wytyczne EAU, PTU i PTO uznają OA jako lek wydłużający całkowite przeżycie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego oraz zapewniający odpowiedź PSA u 38% chorych. OA jest uznany jako opcja terapeutyczna w opornym na kastrację RGK w „Zaleceniach Polskiej Unii Onkologii 2011” (jestem pierwszym autorem i koordynatorem tej części zaleceń), zmniejszając dolegliwości bólowe i opóźniając SRE. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 3.2012

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

1. Przedmiot zlecenia

Niniejszy raport został przygotowany na zlecenie MZ, pismo z dnia 05.12.2011r., znak MZ-PLA-460-12509-64/GB/11. Zlecenie wydano na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Wniosek dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych na zasadzie **art. 31e ust. 2** Ustawy z dnia 24 sierpnia 2004r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w przedmiocie **usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych** realizowanych w ramach programu **chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania** świadczenia *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*. Termin wydania rekomendacji to koniec września 2012 roku.

2. Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego - ICD-10 C61

Wskazanie z wniosku: oporny na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel

Liczba zachorowań w roku 2009 dla rozpoznania C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) – 9 142, a liczba zgonów – 4 042 (wg Krajowej Bazy Danych Nowotworowych). Wykrywalność RGK w ostatnim dwudziestoleciu zwiększa się dynamicznie, głównie dzięki upowszechnieniu oznaczania stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, prostate-specific antygen) w surowicy (umożliwia to wykrywanie bezobjawowych raków). Rak gruczołu krokowego powstaje pierwotnie w obwodowej strefie gruczołu krokowego. Najczęściej ma charakter wieloogniskowy. Charakterystyczną cechą jest szerzenie się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Początkowo jest ograniczony do narządu, a następnie dochodzi do zwiększenia masy nowotworu oraz do naciekania tkanek sąsiadujących (stadium miejscowego zaawansowania). W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych. Naciekanie RGK może doprowadzić do zajęcia szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstania wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów narządowych.

Przerzuty RGK powstają w wyniku rozprzestrzenienia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. W pierwszej kolejności zostają zajęte węzły chłonne zastłone oraz węzły znajdujące się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty krwiopochodne stwierdza się najczęściej w kościach, rzadziej w innych narządach (płuca, mózg, wątroba). Przerzuty do kości mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-lityczny i występują zwykle w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich. Przerzuty szerzą się w obręb przestrzeni wypełnionych przez szpik kostny i powodują zmniejszenie jego ilości z następującą niedokrwistością.

Do opisywania raków stercza, które nawracają po pierwotnej ablacji hormonalnej, stosowano wiele różnych terminów, w tym: HRPC, androgenoniezależne raki, hormononiezależne raki. Oporny na kastrację, ale nadal hormonowrażliwy RGK (CRPC) został dokładnie zdefiniowany, wraz z nowymi lekami, celowanymi albo na AR, takimi jak MDV3100, albo na zahamowanie syntezy androgenów, poprzez zablokowanie CYP 17. Ważne jest, aby rozróżnić CRPC od prawdziwie HRPC. CRPC odpowiada na wtórną terapię hormonalną, w tym na odstawienie antyandrogenów, estrogeny i kortykosteroidy, prawdziwy HRPC jest oporny na wszystkie metody leczenia hormonalnego. Kluczowe cechy charakteryzujące CRPC to: Kastracyjne stężenie testosteronu (testosteron <50 ng/dl lub <1,7 nmol/l; trzy kolejne oznaczenia PSA, w odstępie co najmniej tygodnia, dające dwa 50% wzrosty ponad nadir, PSA >2 ng/ml; odstawienie antyandrogenów na co najmniej 4 tyg.; progresja PSA mimo wtórnych manipulacji hormonalnych.

3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: ZYTIGA, 250 mg, tabletki.

SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY: Każda tabletka zawiera 250 mg octanu abirateronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 189 mg laktozy i 6,8 mg sodu.

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA: Tabletka. Owalne tabletki w kolorze białym do złamanej bieli, z wytłoczonym oznakowaniem AA250 po jednej stronie.

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy ZYTIGA jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia, opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Dawkowanie: Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z pokarmem. Przyjmowanie produktu leczniczego z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron.

Produkt leczniczy ZYTIGA należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.

Należy oceniać aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia, 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.

Octan abirateronu jest aktualnie finansowany ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z dnia 31 sierpnia 2009 r z późn. zm.). W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia octan abirateronu jest finansowany w umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie pograny terapeutyczne, w ramach programu chemioterapii niestandardowej zgodnie z Zarządzeniem Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

- Kabazytaksel (Jevtana®) z prednizonem
- Docetaksel (Taxotere®)
- Mitoksantron z prednizonem
- Ketokonazol

5. Ocena analizy klinicznej

5.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność OA pod kątem twardych punktów końcowych oceniana była w jednym badaniu RCT - de Bono 2011.

W zaplanowanej wcześniej analizie etapowej leczenie OA z prednizonem zmniejszyło ryzyko zgonu o 35,4% w porównaniu z obserwowanym w grupie placebo z prednizonem (HR 0,65; [95%CI: 0,54-0,77], $p < 0,001$). W populacji ITT zmarło ogółem 552 chorych: 333 w grupie octanu abirateronu (42%) i 219 w grupie placebo (55%). Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 14,8 miesiąca w grupie octanu abirateronu i 10,9 miesiąca w grupie placebo.

Zaktualizowane dane dotyczące przeżycia całkowite zamieszczono w doniesieniu konferencyjnym Scher 2011 [36]. Mediana okresu obserwacji wyniosła 20,2 mies. W grupie OA mediana OS wyniosła 15,8 mies., a w grupie placebo 11,2 mies. Różnica median OS wyniosła 4,6 mies., HR=0,74 ($p < 0,0001$). Obserwowane różnice były istotne statystycznie.

W badaniu otwartym Efstathiou 2012, mediana czasu przeżycia wyniosła 555 dni (95% CI, 440-965+ dni), tj. ponad 18 mies.

5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie wyników badań można stwierdzić, iż lek posiada stosunkowo korzystny profil bezpieczeństwa. Do najczęstszych NDL stopnia 3 lub 4 występujących u co najmniej 5% pacjentów należały w badaniu RCT (COU-AA-301): zmęczenie (8%), anemia (6%), ból pleców (6%), ból kości (5%); w pozostałych badaniach (COU-AA-001...004): zmęczenie (6%) i pojedyncze przypadki zaparc, hipokaliemii i nadciśnienia.

W badaniu COU-AA-301, 11% pacjentów w grupie OA oraz 13% pacjentów w grupie placebo zmarło w ciągu 30 dni po podaniu ostatniej dawki leków, przeważnie jako rezultat progresji choroby. Odsetek pacjentów, u których wystąpienie NDL doprowadziło do zgonu w było mniejsze w grupie OA niż w grupie placebo (12% vs 15%). Z powodu działań niepożądanych leczenie zakończyło w grupie OA - 19%, a w grupie placebo – 23% pacjentów (P=0,09)

6. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. W związku z tym w celu oszacowania efektywności ekonomicznej zastosowania octanu abirateronu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi docetaksel. Przeprowadzono przeszukanie w bazach danych ukierunkowane na znalezienie opracowań ekonomicznych dla danego problemu decyzyjnego z innych państw.

Odnaleziono 5 publikacji z których 2 zawierały informacje nadające się do wykorzystania. Opracowanie *Connock 2011* zawierało opis i krytyczną analizę oszacowania użyteczności kosztowej w warunkach brytyjskiego system ochrony zdrowia, które zostało przygotowane przez podmiot odpowiedzialny w ramach wniosku o objęcie finansowaniem w tamtejszym systemie.

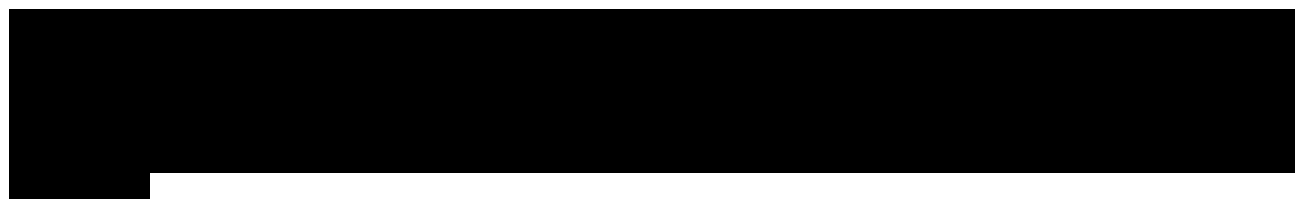
Zgodnie z informacjami z analizy schemat leczenia zawierający octan abirateronu z prednizolonem był bardziej użyteczny, ale jednocześnie droższy niż schemat zawierający placebo z prednizolonem - szacowany współczynnik użyteczności kosztów ICER wynosił ok 60 000 GBP/QALY dla tego porównania. Jednocześnie schemat leczenia octan abirateronu plus prednizolon był bardziej użyteczny i tańszy niż zastosowanie mitoksantronu (z lub bez prednizolonu).

W opracowaniu *Nachtnebel 2011* dokonano jedynie oszacowania kosztów terapii, które w warunkach USA określono na ok 28 000 € na pacjenta, natomiast w warunkach niemieckich oszacowano na ok 40 000 € na pacjenta (całkowite średnie koszty leku).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje należy pamiętać, że wyniki oszacowań ekonomicznych z innych państw należy interpretować z ostrożnością, mając w pamięci to, że dla warunków polskich mogą być one różne ze względu na fakt iż występuje inna organizacja systemu ochrony zdrowia oraz inny poziom kosztów.

7. Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie otrzymano analizy podmiotu odpowiedzialnego w zakresie analizy wpływu na system ochrony zdrowia. Nie otrzymano również danych Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie dotychczasowego zużycia lub też szacowanego przyszłego wykorzystania octanu abirateronu.



8. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne w leczeniu opornego na kastrację RGK po chemoterapii docetakselem

Wytoczne	Rekomendowane leczenie
Polska Unia Onkologii 2011	Octan abirateronu, kabazytaksel, mitoksantron, docetakselu
Polskie Towarzystwo Urologiczne 2011	Kabazytaksel; leczenie dostosowywane indywidualnie do pacjenta
National Comprehensive Cancer Network 2012	Octan abirateronu, kabazytaksel, chemoterapia ratunkowa, ponowne podanie docetakselu, mitoksantron, powtórne ADT, sipuleucel-T, włączenie do badania klinicznego
European Association of Urology 2012	Octan abirateronu, kabazytaksel
European Society for Medical Oncology 2010	Pacjenci z RGK opornym na kastrację powinni przyjmować hormonoterapię II-liniową (np. anty-androgen), III-liniowa (np. kortykosteroidy) i powinni być rozważeni do IV-liniowej (estrogen lub ketokonazol) [II, C]. Mitoksantron może być uwzględniony jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania docetakselu, jednak jest mniej skuteczny w zakresie uśmierzenia bólu oraz nie wydłuża przeżycia. [I, B].

Rekomendacje dotyczące finansowania

Instytucja	Treść rekomendacji
National Institute for Health and Clinical Excellence Maj 2012*	Abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest rekomendowany jako opcja w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, pod warunkiem, że: <ul style="list-style-type: none"> choroba postępuje po jednej chemioterapii zawierającej docetaksel, oraz producent zapewni lek w cenie ustalonej w ramach <i>patient access scheme</i>
National Centre for Pharmacoeconomics (Irlandia) Maj 2012	NCPE uważa, iż przy proponowanej cenie leku, octan abirateronu nie jest kosztowo-efektywny w leczeniu pacjentów z RGK z przerzutami leczonych wcześniej docetakselem. Wartości ICER są znacznie powyżej progu uznawanego przez HSE tj. 45 000 €/QALY i 20 000 €/ QALY.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Marzec 2012	Rekomendacja pozytywna na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu do kabazytakselu. PBAC uznał, że abirateron posiada lepszy profil bezpieczeństwa i jest wygodniejszy do podawania (doustnie) niż kabazytaksel
All Wales Medicines Strategy Group Luty 2012	Abirateron (Zytiga) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest rekomendowany w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemoterapii docetakselem
Haute Autorité de Santé Luty 2012	Rekomendacja pozytywna odnośnie wpisania leku na listę leków refundowanych ze środków ubezpieczenia społecznego oraz na listę leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach oraz innych zakładach publicznej opieki zdrowotnej zgodnie ze wskazaniem i dawkowaniem określonym w ChPL. Poziom refundacji: 100%
Scottish Medicines Consortium	Octan abirateronu (Zytiga®) nie jest rekomendowany do stosowania w

Luty 2012	ramach NHS Scotland we wskazaniu „abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii docetakselem”. Planowane jest wydanie kolejnej rekomendacji do 13.08.2012r.
-----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*FAD to „ocena końcowa” i nie jest to ostateczną wersją rekomendacji („guidance”).Wydanie ostatecznej wersji rekomendacji przez NICE planowane jest na czerwiec 2012 roku.

9. Status i warunki finansowania poza Polską

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez P. Odp.:

- Produkt leczniczy Zytiga® jest aktualnie w pełni refundowany w następujących krajach: Austria, Holandia, Hiszpania, Szwajcaria, Walia.
- W krajach: Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Portugalia, Szwecja i Anglia na chwilę obecną wdrożona jest refundacja na wnioski indywidualne. W tych jak i pozostałych krajach UE i krajach EFTA, proces objęcia leku w pełni systemem refundacyjnym jest w toku.

10. Uwagi/komentarz analityczny (opcjonalnie)

Ograniczenia analizy:

- Brak danych z NFZ – utrudnia to oszacowanie populacji i kosztów
- Brak badań RCT bezpośrednio porównujących OA z innymi lekami stosowanymi w terapii opornego na kastrację RGK z przerzutami (szczególnie z kabazytakselem). Dostępne jedynie porównanie z placebo.
- Brak aktywnego komparatora w badaniu COU-AA-301
- Brak informacji o ilości cykli leczenia zastosowanych w badaniach II fazy

8. Piśmiennictwo

1. Liczba zachorowań i zgonów w rozpoznaniu C61 – Raporty z Krajowej Bazy Danych Nowotworowych <http://85.128.14.124/krm/> [dostęp w dniu 25.05.2012r.]
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. Warszawa 2009. http://www.onkologia.org.pl/doc/Prognozy_2025.pdf
3. Borówka A, Fijuth J, Potemski P. Rak gruczołu krokowego W. Krzakowski M (red.), Jędrzejczak W (red.), Kowalczyk JR (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, tom I. Via Medica 2011:Gdańsk
4. Krzakowski M. Chemioterapia raka gruczołu krokowego. Onkol. Prakt. Klin. 2005; 2: 72-75.
5. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S i in. European Association of Urology. Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza. Opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne. Warszawa 2011. <http://www.pturol.org.pl/pdf/EAU-do-internetu.pdf> [dostęp 06.06.2012 r.]
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jevtana® <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp 04.06.2012 r.]
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Taxotere® <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp 04.06.2012 r.]
8. Indeks Leków Medycyny Praktycznej Mitoksantron, <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=559>, [dostęp 16.05.2012 r.]
9. Borówka A (red.). Zasady postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego. Opracowane przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne. Warszawa 2004. <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf>
10. Kołodziej A. Postępowanie zachowawcze w leczeniu raka gruczołu krokowego. Przgl. Urol. 2011, 69; 46-50
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga® <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp 04.06.2012 r.]
12. Dane odnośnie DDD dla octanu abirateronu. http://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_ddds/?order_by=1 [dostęp 06.06.2012 r.]
13. Zytiga: EPAR - All Authorised presentations http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002321/WC500112859.pdf [dostęp 06.06.2012 r.]
14. Drugs@FDA – FDA Approved Drug Products Zytiga http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Set_Current_Drug&ApplNo=202379&DrugName=ZYTIGA&ActiveIngred=ABIRATERONE%20ACETATE&SponsorApplicant=JANSSEN%20BIOTECH&ProductMktStatus=1&goto=Search.DrugDetails [dostęp 06.06.2012 r.]
15. Indeks Leków Medycyny Praktycznej Ketokonazol, <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=431> [dostęp 16.05.2012 r.]
16. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J i in. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2012.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Prostate Cancer. Version 3.2012.
18. Horwich A, Parker C, Bangma C i in. w imieniu ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010, 21 (Suppl. 5): 129–133
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final Appraisal determination. Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with docetaxel-containing regimen. May 2012
20. National Centre for Pharmacoeconomics. Abiraterone Acetate (Zytiga®) for mCRPC. May 2012. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/05/Abiraterone-Zytiga-Summary.pdf>
21. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Abiraterone, tablet, 250 mg (as acetate), Zytiga®. Marzec 2012

22. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation – 0612: Abiraterone (Zytiga®) February 2012
23. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avid 29 février 2012. ZYTIGA 250 mg, comprimé Flacon de 120 comprimés (CIP 2174974)
24. The Scottish Medicines Consortium. SMC No. (764/12). Abiraterone acetate 250mg tablets (Zytiga®). 10 February 2012
25. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z dnia 31 sierpnia 2009 r z późn. zm.)
26. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
27. Nachtnebel A, Püntmann I. Abiraterone acetate (Zytiga™) as 2nd-line therapy for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel therapy. DSD: Horizon Scanning in Oncology Nr. 020. Ludwig Boltzmann Institut – HTA. Vienna, November 2011.
28. Connock M, Cummins E, Shyangdan D, Hall B, Grove A, Clarke A. Abiraterone acetate for the treatment of metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous cytotoxic chemotherapy: A Single Technology Appraisal. Warwick Evidence, 2011.
29. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A i in. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2011;364:1995-2005
30. Efsthathiou E, Titus M, Tsavachidou D i in. Effects of abiraterone acetate on androgen signaling in castrate-resistant prostate cancer in bone. J Clin Oncol. 2012 Feb 20;30(6):637-43.
31. Attard G, Reid AHM, Yap TA i in. 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
32. Attard G, Reid AHM, A'Hern R i in. 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
33. Ryan CJ, Smith MR, Fong L i in. 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
34. Reid AHM, Attard G, Danila DC i in. Significant and Sustained Antitumor Activity in Post-Docetaxel, Castration-Resistant Prostate Cancer With the CYP17 Inhibitor Abiraterone Acetate. J Clin Oncol 2010, 28:1489-1495
35. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS i in. Phase II Multicenter Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone Therapy in Patients With Docetaxel-Treated Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol 2010, 28:1496-1501
36. Scher HI, Heller G, Molina A i in. Evaluation of circulating tumor cell (CTC) enumeration as an efficacy response biomarker of overall survival (OS) in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): Planned final analysis (FA) of COU-AA-301, a randomized double-blind, placebo-controlled phase III study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) post docetaxel. 2011 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 18; abstr LBA4517)
37. Abiratérone (ZYTIGA®) Cancers de la prostate en échec: 4 mois de survie en plus. Rev Prescrire 2012 ; 32 (341) :170-173.
38. NHS-RDTC 2011 - Regional Drug & Therapeutics Centre. The use of abiraterone for the treatment of castration-resistant prostate cancer. February 2011.
39. NHSCR 2010a - The National Horizon Scanning Centre Research Programme (part of the National Institute for Health Research). Abiraterone acetate for metastatic, castration-resistant prostate cancer. May 2010.
40. NHSCR 2010b - The National Horizon Scanning Centre Research Programme (part of the National Institute for Health Research). Abiraterone acetate for advanced metastatic, chemotherapy naive castration refractory prostate cancer – second/third line. September 2010

-
41. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M i in. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet* 2010; 376: 1147-1154.
 42. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA i in. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004, 351:1513–1520.
 43. Tannock IF, de Wit R, Berry WR i in. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004, 351:1502–1512.
- 