



Rekomendacja nr 27/2012

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 18 czerwca 2012 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: 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

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: 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, do czasu uruchomienia odpowiedniego programu lekowego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji rekomendując dalsze finansowanie przedmiotowego świadczenia, nie przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, 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.

Docelowo, zasadne wydaje się rozważenie utworzenia odpowiedniego programu lekowego w miejsce istniejącego schematu finansowania świadczeń w ramach procedury chemioterapia niestandardowa.

Opinie członków Rady Przejrzystości odnośnie odrzucenia możliwości refundowania octanu abirateronu we wnioskowanym wskazaniu były podzielone.

W ocenie Prezesa Agencji, przedmiotowa technologia medyczna jest efektywna klinicznie i wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Mając na uwadze powyższe oraz korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania octanu abirateronu w niewielkiej, ściśle określonej populacji pacjentów, a także wytyczne wiodących



towarzystw naukowych i stanowisk ekspertów klinicznych, zgodnie w swoich opiniach argumentujących za celowością finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych, Prezes Agencji uważa za zasadne pozostawienie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej na wykazie świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Efektywność kliniczna abirateronu została udowodniona w prawidłowo zaprojektowanym i wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, gdzie grupę kontrolną stanowiło placebo i prednizon, a w którym dowiedziono, że octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem jest efektywny klinicznie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Brak jest publikacji dotyczących porównań bezpośrednich z aktywnymi komparatorami.

Octan abirateronu wydłuża przeżycie całkowite oraz poprawia jakość życia chorych z rakiem stercza opornym na kastrację, u których stwierdza się progresję w trakcie leczenia docetakselem.

W zgodnej opinii ekspertów klinicznych, bezpieczeństwo terapii abirateronem przy odpowiednim monitorowaniu jest zadowalające i nie wpływa na konieczność przerwania leczenia, a lek posiada wygodną formę podania i stanowi istotną szansę dla chorych, u których chemioterapia nie jest możliwą opcją leczenia.

Octan abirateronu jest innowacyjną terapią podawaną po chemioterapii, chorym w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, dla których nie było dotąd opcji terapeutycznej innej niż łagodzenie objawów choroby.

W ściśle określonej precyzyjnymi kryteriami, ograniczonej populacji chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, po chemioterapii zawierającej docetaksel, octan abirateronu znamienne wydłuża przeżycie całkowite średnio o cztery miesiące, a także wydłuża czas do progresji choroby, wpływa na zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz zmniejszenie ilości incydentów kostnych ze strony układu szkieletowego.

Liczebność populacji docelowej szacowana jest na poziomie 200-300 pacjentów w 2013 roku.

Wytyczne European Association of Urology (2012), Polskiego Towarzystwa Urologicznego (2011), Polskiej Unii Onkologii (2011), uznają octan abirateronu za lek wydłużający całkowite przeżycie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego oraz zapewniający odpowiedź PSA (*ang. prostate-specific antygen*) do poziomu umożliwiającego zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu o 42%, a na podstawie wyników badań obrazowych zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu o 33%. Octan abirateronu jest uznaną opcją terapeutyczną w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego, wymienianą w „Zaleceniach Polskiej Unii Onkologii 2011”.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK, ICD-10 C61) powstaje pierwotnie w obwodowej strefie gruczołu krokowego. Najczęściej ma charakter wielogniskowy. Jego 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 zastłonowe 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 następową niedokrwistością.

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.

U części chorych RGK można wykryć na podstawie badania palpacyjnego 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.

Rozpoznanie RGK określa się na podstawie biopsji. Zasadniczymi wskazaniami do jej wykonania są: podejrzenie raka na podstawie badania palpacyjnego, zwiększenie stężenia PSA w surowicy, stwierdzenie nieprawidłowości w badaniu ultrasonografią przezodbytniczą (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*). Jako „prawidłowe” powszechnie uznaje się stężenie PSA poniżej 4 ng/ml. (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). 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.

Rak gruczołu krokowego jest chorobą niejednorodną. Obecna wiedza o mechanizmach zaangażowanych w niezależność androgenów jest nadal niekompletna. Wiadomo, że ablacja androgenowa zapewnia „selekcję” komórek niezależnych od androgenów, które rosną i w końcu stanowią większość masy komórkowej nowotworu. 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). Uprzedni 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.

Do opisywania raków stercza, które nawracają po pierwotnej ablacji hormonalnej, stosowano wiele różnych terminów, w tym: HRPC (ang. *hormone refractory prostate cancer*), androgenoniezależne raki, hormononiezależne raki. Oporny na kastrację, ale nadal hormonowrażliwy RGK (CRPC, ang. *Castration Resistant Prostate Cancer*) 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 prawdziwego HRPC. CRPC odpowiada na wtórną terapię hormonalną, w tym na odstawienie antyandrogenów, estrogeny i kortykosteroidy, prawdziwy HRPC jest oporny na wszystkie metody leczenia hormonalnego. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie hormonalne wynosi 18–24 miesiące i po tym okresie dochodzi do wystąpienia stanu hormonoodporności. W tym okresie mogą być stosowane: mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem, kabazytaksel, radioterapia paliatywna lub leczenie objawowe.

Wykrywalność RGK w ostatnim dwudziestolecu zwiększa się dynamicznie, głównie dzięki upowszechnieniu oznaczania stężenia swoistego antygeny sterczowego (PSA, prostate-specific antigen) w surowicy (umożliwia to wykrywanie bezobjawowych raków). Roczne tempo zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5% (wzrost umieralności jest jednak mniejszy). Prognoza Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii w Warszawie przewiduje 13 394 nowych zachorowań na RGK w 2015 roku oraz wzrost zapadalności w latach 2010-2015 na poziomie 6,7% rocznie. Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych liczba zachorowań w roku 2009 dla rozpoznania C61 (nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) wyniosła 9 142, a liczba zgonów – 4 042. Według eksperta klinicznego, grupa kwalifikujących się do leczenia octanem abirateronu stanowi 200-300 chorych rocznie. Dodatkowo podjęta wśród ekspertów próba oszacowania populacji docelowej wskazała, że około 20% chorych z mCRPC otrzymuje chemioterapię docetakselem w warunkach polskich, co daje liczbę około 380 pacjentów kwalifikujących się do leczenia w 2013 roku. Szacunkowy odsetek pacjentów uprzednio leczonych docetakselem, która kwalifikowałaby się do leczenia abirateronem w ramach II linii terapii mCRPC wynosi 75% (średnia z oszacowań ekspertów, wynoszących 60 i 90%). Według danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, roczna liczebność populacji docelowej w I roku po wprowadzeniu technologii (2013 r.) wyniesie [] osób.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii (2011 - *Leczenie — ogólne zasady*) wybór metody leczenia RGK zależy od stopnia jego zaawansowania oraz od oczekiwanej długości życia chorego (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, 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 radioterapią (RTH) radykalną, ponieważ zwiększa jej skuteczność. Niektórych chorych można początkowo objąć ścisłą obserwacją (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, ocena DRE (*ang. digital rectum examination*) 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, określane obecnie mianem raka opornego na wytrzebienie, czyli kastrację, *ang. castration-resistant*) występuje hormonooporność – wówczas stosuje się paliatywną chemioterapię (CTH) oraz RTH przerzutów. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe.

W badaniu EURO-CARE-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).

Paliatywna radioterapia

Paliatywną radioterapię u chorych na RGK zaleca się w celu zmniejszenia dolegliwości związanych 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 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 kości 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 docetaksem 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 taksonidu, 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 docetaksem, 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.

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 wydłuża 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 podskórnym w dawce 120 mg co 4 tygodnie.

Opis wnioskowanego świadczenia

Octan abirateronu jest lekiem stosowanym w terapii hormonalnej. *In vivo* zamieniany jest do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17. Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany

pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie agonistami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór.

Leczenie abirateronem zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z agonistami LHRH (lub orchidektomią) i do wartości niższych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych agonistów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów. Specyficzny antygen gruczołu krokowego (PSA) służy jako biomarker u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W badaniu klinicznym fazy III, u pacjentów którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem taksanów, 38% pacjentów leczonych abirateronem, versus 10% otrzymujących placebo, uzyskało co najmniej 50% zmniejszenie wartości PSA w porównaniu do wartości wyjściowych.

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, octan abirateronu wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Wskazanie to jest zgodne ze zleceniem Ministra Zdrowia.

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.), w zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia jest finansowany w umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie pogromy 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.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez podmiot odpowiedzialny aktualna cena zbytu na terytorium Polski to ■■■ PLN / opakowanie ■■■.

Efektywność kliniczna

Wobec braku pełnego raportu HTA przedłożonego przez podmiot odpowiedzialny, przeprowadzono wyszukiwania własne opracowań wtórnych oraz badań klinicznych w bazach informacji medycznych: Embase, Pubmed, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination zgodnie z kryteriami PICOS. W odnalezionych opracowaniach wtórnych opisywano tylko jedno badanie randomizowane (RCT) III fazy.

Do analizy efektywności klinicznej włączono badanie III fazy COU-AA-301 – jedyne badanie RCT (opisane w publikacji De Bono 2011 oraz doniesieniu konferencyjnym *Scher 2011*) oraz badanie Efstathiou 2012. Do analizy bezpieczeństwa włączono badanie RCT opisane w publikacji De Bono 2011 oraz 4 badania I i II fazy. Do analizy klinicznej włączono te 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.

W badaniu z randomizacją III fazy COU-AA-301, obserwowano ogółem 1195 chorych przydzielonych losowo do grupy otrzymującej octan abirateronu (dalej OA) z prednizonem (797 chorych) lub do grupy otrzymującej placebo z prednizonem (398 chorych). U większości chorych (67%) stwierdzono radiologiczne cechy progresji nowotworu przed włączeniem do badania. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 8 miesięcy w grupie otrzymującej octan abirateronu 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.

Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 14,8 miesiąca w grupie octanu abirateronu i 10,9 miesiąca w grupie placebo.

W zaplanowanej wcześniej analizie etapowej leczenie octan abirateronu podawany z prednizonem zmniejszył ryzyko zgonu o 35,4% w grupie OA, w porównaniu z obserwowanym 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.

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

Wyniki analizy wszystkich drugorzędowych punktów końcowych potwierdziły przewagę OA nad placebo, w tym potwierzonego odsetka odpowiedzi PSA (29 vs 6%, $p < 0,001$), odsetka odpowiedzi obiektywnych wśród chorych z wyjściowo mierzalnymi ogniskami nowotworu (14 vs 3%, $p < 0,001$), czasu do wystąpienia progresji PSA (10,2 vs 6,6 miesiąca) oraz mediany przeżycia wolnego od progresji ocenianego na podstawie wyników badań obrazowych (5,6 vs 3,6 miesiąca).

Opierając się na wynikach stężenia PSA stwierdzono, że leczenie abirateronem 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 porównaniu z chorymi z grupy placebo, wśród chorych z grupy octanu abirateronu obserwowano stałe zmniejszanie się dolegliwości bólowych.

W badaniu *Efstathiou 2012* analizie poddano 56 pacjentów. Mediana czasu przeżycia wyniosła 555 dni (95% CI: 440-965+ dni), tj. ponad 18 miesięcy.

Bezpieczeństwo stosowania

Informacje ze skróconej analizy klinicznej

W badaniu RCT wykorzystanym do analizy klinicznej, 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 zdarzeń niepożądanych (NDL) doprowadziło do zgonu było mniejsze w grupie OA niż w grupie placebo (12% vs 15%). Z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie zakończyło w grupie OA - 19%, a w grupie placebo - 23% pacjentów ($P=0,09$).

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: zmęczenie (8%), anemia (6%), ból pleców (6%), ból kości (5%); w pozostałych badaniach: zmęczenie (6%) i pojedyncze przypadki zaparc, hipokaliemii i nadciśnienia.

W pozostałych badaniach klinicznych częstotliwość [%] działań niepożądanych stopnia 3, występujących u co najmniej 5% pacjentów, kształtowała się na poziomie 6% i 2% -dla ocenianego punktu: zmęczenie, oraz 4% dla punktu: nudności. Występowała również hiperglikemia związana z leczeniem sterydami ($n=3$) i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych ($n=2$). NDL stopnia 4 nie odnotowano.

Informacje z charakterystyki produktu leczniczego: najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie i infekcje dróg moczowych. Octan abirateronu 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 abirateronem 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 abirateronem, 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.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hepatotoksyczność

U pacjentów stosujących abirateron stwierdzano hepatotoksyczność ze zwiększoną aktywnością ALAT, AspAT i stężenia całkowitego bilirubiny. Pacjenci u których wyjściowe wartości ALAT lub AspAT były podwyższone, częściej cechowali się zwiększeniem wyników testów czynnościowych wątroby, niż pacjenci rozpoczynający leczenie z prawidłowymi wartościami. Ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności było w badaniach klinicznych zaniżone w skutek wyłączenia pacjentów z czynnym lub objawowym zapaleniem wątroby lub wyjściowymi wartościami ALAT i AspAT. 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.

Nieznane jest bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia terapii u pacjentów ze zwiększeniem ALAT lub AspAT o więcej niż 20 x górna granica normy.

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 według NYHA lub frakcją wyrzutową serca wynoszącą < 50%. Wszyscy włączeni pacjenci 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 abirateron i u 7% pacjentów otrzymujących placebo. Nie odnaleziono alertów oraz komunikatów bezpieczeństwa na stronach FDA (MedWatch), EMA i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Efektywność kosztowa

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. Spośród odnalezionych publikacji wyekstrahowano dwie, które zawierały informacje nadające się do wykorzystania.

Opracowanie *Connock 2011* zawierało opis i krytyczną analizę oszacowania użyteczności kosztowej w warunkach brytyjskiego systemu 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 około 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 około 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 na uwadze różnice w organizacji systemu ochrony zdrowia oraz inny poziom kosztów.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez podmiot odpowiedzialny aktualna cena zbytu abirateronu na terytorium Polski to ■■■ PLN / opakowanie ■■■. Przy założeniu, że jedno opakowanie pokrywa zapotrzebowanie na ■■■ leczenie, a leczenie trwa średnio ■■■ miesięcy oraz po uwzględnieniu marży hurtowej na poziomie 7%, całkowity koszt leczenia na pacjenta wynosi około ■■■.

Wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analiz wpływu na system ochrony zdrowia. Nie otrzymano również danych z Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie dotychczasowego zużycia lub też szacowanego przyszłego wykorzystania octanu abirateronu.

W związku z tym, analizując wpływ na budżet posłużono się oszacowaniem populacji dostarczonym przez podmiot odpowiedzialny oraz aktualnie obowiązującą ceną wskazaną przez podmiot odpowiedzialny.

Szacowany koszt dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia kształtuje się na poziomie ■■■ PLN rocznie.

Należy mieć na uwadze, że są to oszacowania obarczone potencjalnym błędem, gdyż dotyczą jedynie ceny samego leku oraz nie uwzględniają oszczędności związanych np. ze zmniejszeniem zużycia konkurencyjnych technologii medycznych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Kliniczne wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego (2011) postępowania u chorych na raka stercza opracowano na podstawie wytycznych EAU 2011. Dostępne są tylko wstępne wyniki dotyczące obu leków (octanu abirateronu oraz MDV3100) 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).

European Association of Urology (2012) w oparciu o pozytywne wyniki badania klinicznego pacjentów z nawrotem po I-liniowej chemioterapii docetakselem uważa, że zarówno kabazytaksel jak i abirateron mogą być rozważane jako leczenie pierwszego wyboru w II linii leczenia.

National Comprehensive Cancer Network (2012) - obecnie brak jest konsensusu odnośnie najskuteczniejszej terapii po niepowodzeniu leczenia docetakselem wśród pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami (*leczenie systemowe - II linia*). 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. Uznaje się, że octan abirateronu wykazuje korzyści kliniczne i dlatego stanowi nowy standard leczenia po niepowodzeniu

chemoterapii docetakselem w RGK opornym na kastrację z przerzutami (kat. 1). Należy go podawać z prednizonem (2 x 5 mg dziennie).

NCCN włączył również kabazytaksel jako opcję 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.

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 docetakselem.

Wytyczne European Society for Medical Oncology (2010) 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 supresja 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).

Mitoksantron może być uwzględniony jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania docetakselu, jednak jest mniej skuteczny w zakresie uśmierzania bólu oraz nie wydłuża przeżycia. Napromienianie zewnętrzne powinno być u pacjentów z RGK opornym na kastrację z bolesnymi przerzutami do kośćca (dawka 1 x 8 Gy posiada jednakową skuteczność w porównaniu do schematów wielofrakcyjnych). Terapia z zastosowaniem izotopu stront-89 lub samar-153 powinna być zastosowana u pacjentów z RGK opornym na kastrację z bolesnymi przerzutami do kośćca. Bisfosfoniany podawane dożylnie powinny być zastosowane u pacjentów z bólem kości opornych na radioterapię paliatywną i konwencjonalne środki przeciwbólowe.

Rekomendacje finansowe

National Institute for Health and Clinical Excellence (Maj 2012) - "Final Appraisal Determination (FAD) - Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen" - 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 Komitetu wskazuje, że dostępne dowody potwierdzają 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. Wydanie ostatecznej wersji rekomendacji przez NICE planowane jest na czerwiec 2012 roku.

National Centre for Pharmacoeconomics (Irlandia - Maj 2012) 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) rekomenduje abirateron 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 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) rekomenduje abirateron 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). Octan abirateronu nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland. Analizowano stosowanie abirateronu 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 13.08.2012 r.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez podmiot odpowiedzialny abirateron jest aktualnie w pełni refundowany w następujących krajach: Austria, Holandia, Hiszpania, Szwajcaria, Walia. W Danii, Finlandii, Francji, Niemczech, Włoszech, Portugalii, Szwecji i Anglii obecnie 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5 grudnia 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11), zmodyfikowanego pismem z dnia 18 kwietnia 2012 r. (znak pisma: MZ-PL-460-14444-3/GB/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: 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, na podstawie art. 31 e ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 34/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „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”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „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”.

2. Raport Nr: AOTM-OT-431-26/2011. 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. Warszawa, czerwiec 2012 r.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.