



Agencija za kvalitetu i
akreditaciju u zdravstvu
i socijalnoj skrbi

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

Lijekovi za liječenje odraslih muškaraca s hormonski rezistentnim metastatskim karcinomom prostate (engl. Drugs for treating adult men with hormone resistant metastatic prostate cancer): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 15/2015.

Lipanj, 2015. godine

Naziv: Lijekovi za liječenje odraslih muškaraca s hormonski rezistentnim metastatskim karcinomom prostate (engl. Drugs for treating adult men with hormone resistant metastatic prostate cancer): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 15/2015.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autor: mr. sc. Romana Tandara Haček, dr. med., Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

*E. romana.tandarahacek@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/baza>

Citirati kao: Tandara Haček R. Lijekovi za liječenje odraslih muškaraca s hormonski rezistentnim metastatskim karcinomom prostate (engl. Drugs for treating adult men with hormone resistant metastatic prostate cancer): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 15/2015. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, lipanj 2015.

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

Sadržaj

Sažetak	5
I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj	11
II Procjena zdravstvene tehnologije: Lijekovi za liječenje odraslih muškaraca s hormonski rezistentnim metastatskim karcinomom prostate	13
1. Uvod i metode	
2. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	15
2.1. Karcinom prostate	15
2.1.1. Rizični čimbenici i učestalost	16
2.1.2. Vrste karcinoma prostate	19
2.1.3. Dijagnostika karcinoma prostate	20
2.1.4. Hormonski rezistentan karcinom prostate	21
2.1.5. Medikamentozna (kemijska) kastracija (hormonska terapija karcinoma prostate)	22
2.1.6. Definicija karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju, engl. Castration-resistant prostate cancer (CRPC)	23
2.2. Liječenje karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju	23
3. Opis zdravstvene tehnologije	27
3.1. Karbazitaksel (Jevtana)	27
3.2. Enzalutamid (Xtandi)	29
3.3. Abirateron (Zytiga)	32
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	36
4.1. Sustavni pregled s/bez meta-analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja	36
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs) s naznakom studija u tijeku	38
5. Troškovi i ekonomske analize	46
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	47
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	47
5.3. Hrvatska	52

6. Organizacijski, legalni i etički aspekti	54
6.1. Organizacijski aspekti	54
6.1.1. Smjernice i preporuke profesionalnih stručnih društava	54
7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije	64
8. Zaključak i preporuke	66
9. Literatura	73
Dodatak I Osnovni pojmovi o lijekovima navedenim u preporukama stručnih i profesionalnih koji se primjenjuju u liječenju samog karcinoma kao i u liječenju bolnih koštanih metastaza a nisu navedeni pod 2.3.1.	79

Sažetak

Svi rizični čimbenici za razvoj kliničkog karcinoma prostate nisu dovoljno poznati. Dobro poznati čimbenici jesu dob, rasa i nasljeđe.

Porast stope incidencije karcinoma prostate raste s dobi, posebice nakon šezdesete godine života. Na staničnoj se razini karcinom prostate javlja u znatno ranijoj dobi i detektiran je autopsijom prostata muškaraca starih dvadesetak i tridesetak godina.

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Registar za rak, Bilten br. 37, 2014., prikazane su stope incidencije karcinoma prostate u Hrvatskoj u 2012.g. na 100 000 stanovnika prema dobi:

Dobne skupine (godine)	0-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Stopa incidencije	0	3.9	29.8	78.7	211.2	378.2	413.9	455.9	547.2	697.8

U Europi stope incidencije karcinoma prostate variraju više od sedam puta (25-193 na 100 000). Najviše stope su procijenjene u Sjevernoj i Zapadnoj Europi, u zemljama poput Norveške (193) i Francuske (187) a najniže u Srednjoj i Istočnoj Europi - Republika Moldova (30) i Albanija (25).

U usporedbi s incidencijom, stope smrtnosti variraju mnogo manje, od najviših procijenjenih stopa u Litvi (36) ili Danskoj (34) do najnižih na Malti (14) ili Albaniji (13).

Prema podacima Registra za karcinom Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Republici Hrvatskoj je karcinom prostate po učestalosti drugi najčešći zloćudni tumor u Hrvatskoj(dijeli drugo mjesto s karcinomom debelog crijeva).

Od 1997. godine se u Republici Hrvatskoj bilježi kontinuirani rast incidencije i mortaliteta od karcinoma prostate, tako da je broj novih slučajeva karcinoma prostate s 1691 u 2008.godini porastao na 1758 slučajeva u 2012. godini(16% od ukupnog broja karcinoma u muškaraca), a od karcinoma prostate su umrla 734 muškaraca.

Prema EUCANU, prevalencija za karcinom prostate za Hrvatsku u 2012.g. jest:

1-godišnja prevalencija 11,13;

3-godišnja prevalencija 34,81

5-godišnja prevalencija 52,07(prevalencija je izražena kao proporcija na 100 000).

Normalna reproduktivna funkcija zahtijeva preciznu vremensku i kvantitativnih regulaciju lučenja hormona na svim razinama hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi. Hipotalamus sadrži gonadotropin-oslobađajući hormon(GnRH) neurone koji u pulsevima(intrinzično svojstvo tih neurona zahvaljujući kojem se održava stabilna koncentracija gonadotropina) izlučuju GnRH u sustav hipofizne portalne krvi kroz koji se on transportira do prednjeg režnja hipofize. GnRH se veže na receptor na gonadotropnim stanicama, stimulirajući biosintezu i izlučivanje gonadotropina tj. luteinizirajućeg hormona (LH) i folikul-stimulirajućeg hormona (FSH). LH i FSH putuju perifernom cirkulacijom, djeluje na spolne žlijezde stimulirajući gametogenezu (tj. razvoj zrelih jajnih stanica i spermija) i steroidogenezu (tj. sintezu gonadalnih hormona - estrogena, progesterona i androgena). U većinini fizioloških uvjeta, gonadalni steroidi vrše negativnu povratnu spregu na hipotalamus i hipofizu kako bi se smanjio GnRH i izlučivanje gonadotropina.

Literturni podaci, (Huggins i Hodges, 1941.g.) su pokazali da uskraćivanje androgena dovodi do regresije karcinoma prostate i olakšavanja boli u bolesnika. To ukazuje na ovisnost o androgenu stanica normalne prostate i karcinoma prostate glede opstanka i rasta. Početni standard skrbi u mnogih bolesnika s karcinomom prostate visokog rizika uključuje terapiju deprivacijom androgena, engl. androgen deprivation therapy, ADT. Deprivacija androgena se može postići lijekovima, **medikamentozna kastracija(kemijska)** ili operativnim odstranjenjem oba testisa, **kirurška kastracija(ohidektomija)**.

Medikamentozna(kemijska)kastracija(hormonska terapija karcinoma prostate)

Postiže se korištenjem lijekova koji blokiraju gonadotropin-oslobađajući hormon (GnRH) u mozgu, poznat i kao luteinizirajući hormon-oslobađajući hormon (LHRH). Taj je hormon odgovoran za oslobađanje folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) iz prednjeg režnja hipofize. Luteinizirajući hormon (LH) u hipofizi, koji potiče stvaranje testosterona u testisima.

Gonadotropin oslobađajući hormon(GnRH) agonisti

su sintetski analozi prirodnog LHRH. Tijekom dugotrajne uporabe inhibiraju lučenje luteinizirajućeg hormona (LH), što u muškaraca dovodi do pada koncentracije testosterona u serumu.

U početku liječenja mogu u muškaraca uzrokovati prolazno povećanje koncentracije testosterona u serumu zbog početne stimulacije hipotalamus-hipofiza-gonadalne osi, a pod određenim okolnostima i tzv. rasplamsavanja, engl. flare-up tumora. Kliničko rasplamsavanje tumora je fenomen koji se javlja kod bolesnika s uznapredovalom bolešću, što može dovesti do niza kliničkih simptoma kao što su bolovi u kostima, opstrukcija uretre i kompresija leđne moždine.

Gonadotropin oslobađajući hormon(GnRH) antagonisti

su selektivni antagonisti gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) koji kompetitivnim i reverzibilnim vezanjem na hipofizne receptore za GnRH brzo smanjuju oslobađanje gonadotropina, luteinizirajućeg hormona (LH) i folikul stimulirajućeg hormona (FSH) te na taj način smanjuju lučenje testosterona iz testisa. Za razliku od agonista GnRH-a, antagonisti GnRH-a ne uzrokuju nagli porast LH s posljedičnim porastom testosterona/stimulacijom tumora i potencijalnim rasplamsavanjem simptoma nakon početka liječenja. Ipak, njihova upotreba je rijetka.

Antiandrogeni

vezanje na androgene receptore bez poticaja genske ekspresije, kompetitivna inhibicija androgene stimulacije. Mogu biti nesteroidni(tzv. čisti) i steroidni.

Ostali, noviji lijekovi:

Abirateronacetat

Abirateronacetat se *in vivo* pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena.

Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17 α -hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Taj je enzim aktivan i potreban za biosintezu androgena u tkivu tumora testisa, nadbubrežne žlijezde i prostate. CYP17 katalizira konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, i to 17 α -hidroksilacijom u prekursor DHEA, odnosno cijepanjem veze C17,20 u prekursor androstenedion. Inhibicija CYP17 dovodi i do povećanog stvaranja mineralokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama

Enzalutamid

Enzalutamid je jaki inhibitor signalizacije putem androgenih receptora, koji blokira nekoliko koraka signalizacije putem androgenih receptora. Enzalutamid kompetitivno inhibira vezanje androgena na androgene receptore, inhibira translokaciju aktiviranih receptora u jezgru i inhibira povezivanje aktiviranog androgenog receptora s DNK čak i kod pretjerane izraženosti androgenih receptora i u stanicama karcinoma prostate rezistentnima na antiandrogene. Liječenje enzalutamidom smanjuje rast stanica karcinoma prostate i može inducirati smrt stanica karcinoma te povlačenje tumora. U pretkliničkim ispitivanjima enzalutamid nije imao agonistički učinak na androgene receptore.

Bolest rezistentna na kastraciju

definirana je progresijom bolesti s porastom PSA ili bez njega. Porastom PSA smatraju se tri uzastopna porasta PSA barem u razmaku od po tjedan dana uz porast u 2 navrata za barem 50% iznad nadira i minimalnu vrijednost PSA od 2 ng/mL nakon druge linije hormonske terapije uz kastracijske vrijednosti testosterona (1,7 nmol/L).

Preporuke za liječenje metastaskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju

1.prva linija <u>hormonske</u> terapije u liječenju metastatskog karcinoma prostate treba se temeljiti samo na kemijskoj ili kirurškoj kastraciji (smjernice ESMO IB)
2.treba nastaviti s androgenom supresijom (smjernice ESMO IIA, ASCO)
3.razmotriti daljnje terapije hormonima (smjernice ESMO IIA)
HR smjernice Nastavak hormonske terapije: zamjena antiandrogena, antiandrogeni u visokoj dozi - ukoliko abirateron nije raspoloživ - u asimptomatskih bolesnika bez visceralnih presadnica - u bolesnika koji nisu primjereni za kemoterapiju
AUA smjernice ECOG Status bolesnika 2(opcija liječenja, C) -prva generacija antiandrogenske terapije, ketokonazol + steroid ili promatranje

<p>-u bolesnika s asimptomatskim ili minimalno simptomatskim mCRPC -s dobrim statusom performansi -bez prethodne kemoterapije docetakselom -onima koji ne žele ili ne mogu biti liječeni jednom od standardnih terapija. U muškaraca liječenih maksimalnom blokadom androgena trebalo bi prestati s anti-androgenskom terapijom jednom kada je dokumentirana PSA progresija(1a, A).</p>
<p>ASCO Ketokonazol ili druge antiandrogeni kao što su bikalutamid, flutamid, nilutamid, mogu biti ponuđeni, ali liječnici trebaju shvatiti da imaju ograničenu kliničku korist.</p>
<p>Daljnji smjer liječenja ovisi o početnom hormonskom odgovoru, statusu ECOG performansi bolesnika, težini simptoma bolesnika, postojanju visceralnih presadnica, raspoloživosti novih lijekova.</p>
<p>4.Prva linija terapije</p>
<p>4.1.Bolesnici s lošim početnim hormonskim odgovorom, teškim simptomima, lošim statusom performansi</p>
<p>4.1.1.Docetaksel</p> <p>ESMO smjernice docetaksel u 3-tjednoj shemi(I A)</p> <p>HR smjernice U simptomatskih bolesnika, kod jače izraženih simptoma, asimptomatskih bolesnika s visceralnim presadnicama treba primijeniti docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti s ocjenom učinka nakon svaka 3 ciklusa(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)</p> <p>ASCO smjernice Treba ponuditi docetaksel s prednizonom(a kabazitaksel se može se ponuditi bolesnicima kod kojih je bolest napredovala unatoč liječenju docetakselom).</p> <p>AUA smjernice U ECOG statusu bolesnika 4, bolesnicima sa simptomatskim mCRPC, s lošim statusom performansi bez prethodne kemoterapije docetakselom te u u odabranim slučajevima, posebno kada je status performansi izravno povezan s karcinomom treba primijeniti docetaksel(Mišljenje stručnjaka)</p>
<p>4.1.2.Mitoksantron</p> <p>AUA smjernice ECOG Status bolesnika 4 docetaksel ili mitoksantron bolesnici sa simptomatskim mCRPC s lošim statusom performansi bez prethodne kemoterapije docetakselom u odabranim slučajevima, posebno kada je status performansi izravno povezan s karcinomom. (Mišljenje stručnjaka)</p>
<p>4.2.Bolesnici s dobrim statusom performansi, asimptomatski bolesnici, bolesnici koji nisu primjereni za kemoterapiju, bolesnici koji nisu primili prethodnu kemoterapiju docetakselom</p>
<p>Abirateron, enzalutamid</p> <p>HR smjernice abirateron i prednizon asimptomatski bolesnici, bolesnici s blažim simptomima, bolesnici koji nisu primjereni za kemoterapiju do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)</p> <p>AUA smjernice ECOG Status bolesnika 2</p>

abirateron + prednizon, enzalutamid
u bolesnika s asimptomatskim ili minimalno simptomatskim mCRPC
s dobrim statusom performansi
i bez prethodne kemoterapije docetakselom.
(Standard, A(abirateron + prednizon i enzalutamid))

ECOG Status bolesnika 3
abirateron + prednizon, enzalutamid
bolesnicima sa simptomatskim mCRPC
s dobrim statusom performansi
bez prethodne kemoterapije docetakselom.
(Standard, A(abirateron + prednizon i enzalutamid))

ECOG Status bolesnika 4
abirateron + prednizon ili enzalutamid
u bolesnika sa simptomatskim mCRPC
s **lošim statusom performansi**
bez prethodne kemoterapije docetakselom.(Opcija, C)

ASCO smjernice

Abirateron s prednizonom, enzalutamid ili radij-223 (za muškarce s koštanim metastazama) treba ponuditi uz ADT.

5.Druga linija terapije

Pojam spasonosne terapije ili terapije spašavanja(engl. salvage therapy)

Koristi se kod rekurentnog karcinoma prostate. Kada prva linija terapije ne ukloni karcinom prostate, započinje spasonosna terapija.

Većina liječenja u karcinomu prostate može se koristiti i kao terapija spašavanja i kao prva linija terapije.

Vrijeme druge linije liječenja ostaje nejasno u metastatskom CRPC-u iako ju je preporučljivo početi odmah u muškaraca sa simptomatskom metastatskom bolesti.

Kako se povećava broj raspoloživih učinkovitih tretmana, bez „head to head ispitivanja“ ili podataka koji procjenjuju učinkovitost različitih sekvencionalnih opcija, nije jasno kako odabrati prvo liječenje u "druvoj liniji".

U nedostatku drugih podataka, za određivanje prioriteta sekvencioniranja liječenja korišteni su kriteriji uključivanja iz ispitivanja provedenih za odobravanje lijekova.

Višestruko izazovna pitanja kao što su kako najbolje kombinirati lijekove, njihov optimalan slijed i izbor lijekova za liječenje kao što abirateron acetat, kabazitaksel, enzalutamid treba rješavati u daljnjim kliničkim ispitivanjima.

Kliničari jesu i bit će još više suočeni s izazovom izbora jedne terapije pred drugom, bez izravnog dokaza o komparativnoj učinkovitosti budući da su takva ispitivanja iscrpljujuća za resurse, zahtijevaju vrijeme a možda su već zastarjela. Međutim, jedan od načina odabira najbolje opcije liječenja je uzeti u obzir učinak lijeka na kvalitetu života, QOL.

Različiti načini primjene mogu odrediti pacijentove izbore budući se kabazitaksel primjenjuje intravenski svaka 3 tjedna, a enzalutamid i abirateron acetat se uzimaju oralno, putem primjene koji pacijenti preferiraju.

Docetaksel, abirateron acetat, enzalutamid, kabazitaksel

5.1.Docetaksel

HR smjernice

Nakon terapije docetakselom, u slučaju progresije duže od 6 mjeseci:

ponavljanje terapije docetakselom i prednizonom uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i

radiološki odgovor)

Nakon terapije abirateronom:
docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

AUA smjernice

ECOG Status bolesnika 5
docetaksel u bolesnika s mCRPC
s dobrim stanjem performansi
koji su bili imali korist od liječenja u trenutku prekida liječenja (zbog reverzibilne nuspojave) kemoterapije docetakselom.
(Opcija, C)

5.2. Abirateron acetat, enzalutamid, kabazitaksel

ESMO smjernica

Progresija nakon docetaksela: abirateron ili enzalutamid (ukoliko nisu ranije korišteni), IIA

HR smjernice

Nakon terapije docetakselom:

abirateron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

enzalutamid:do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

kabazitaksel: do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti
ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

AUA smjernice

Ne može se donijeti jasna preporuka za najučinkovitiji lijek za sekundarno liječenje tj. hormonska terapija ili kemoterapija, budući ne postoje jasni prediktivni faktori.(3,A)

Hormonalna terapija spašavanja korištenjem abirateron acetata je vrijedna opcija.(1b,A)

Hormonalna terapija spašavanja korištenjem enzalutamida je vrijedna opcija.(1b,A)

U bolesnika s relapsom koji je uslijedio nakon kemoterapije spašavanja docetakselom, kabazitaksel, abirateron i enzalutamid se smatraju opcijama prvog izbora za drugu liniju liječenja u mCRPC-u.(1a,A)

ECOG Status bolesnika 5

Ne bi trebalo ponuditi liječenje abirateron + prednizon, kabazitaksel ili enzalutamid u bolesnika s mCRPC s dobrim stanjem performansi koji su prethodno dobili kemoterapiju docetakselom.

Ako je bolesnik primio abirateron + prednizon prije kemoterapije docetakselom, njemu bi trebalo ponuditi kabazitaksel ili enzalutamid. (Standard; Dokazi razine A(abirateron):

B (kabazitaksel), A (enzalutamid))

ASCO smjernice

Kabazitaksel se može se ponuditi bolesnicima kod kojih je bolest napredovala unatoč liječenju docetakselom. Nuspojave ovih kemoterapije treba raspraviti.

Mitoksantron, karboplatina

5.3. Mitoksantron

HR smjernice

ukoliko abirateron ili enzalutamid ili kabazitaksel ili radij-223 nisu raspoloživi, mitoksantron i prednizon treba primjeniti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti s ocjenom učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor).

5.4. Karboplatina HR smjernice

-ukoliko abirateron ili enzalutamid ili radij-223 ili kabazitaksel nisu raspoloživi
-ukoliko je mitoksantron kontraindiciran
-ukoliko bolesnici imaju narušenu bubrežnu funkciju (klirens kreatinina manji od 50 mL/min), do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

Praćenje bolesnika s metastatskom bolesti

HR smjernice

PSA u serumu svaka 3–6 mjeseci.
Fizikalni pregled i digitorektalni pregled prostate svaka 3–6 mjeseci.
Ostala dijagnostička obrada u skladu sa simptomima i nalazom.

Troškovna učinkovitost

Rezultati primarnih analiza troškovne učinkovitosti abirateron acetata, enzalutamida i kabazitaksela različiti su ovisno o državama gdje su navedene analize provedene. Zajedničke su im određene nesigurnosti u bazičnom ekonomskom modelu proizvođača za dokazivanja isplativosti lijeka u odnosu na dobrobit liječenja (NICE, Scottish Medicine Consortium, Grupa za pregled irskog Nacionalnog centra za farmakoekonomiku, Canadian Economic Guidance Panel) zbog kojih su proglašeni troškovno neisplativim. Kako bi se u konačnici prepoznalo najbolje liječenje, potrebni su pouzdani podaci za kvalitetu života za sve mogućnosti liječenja.

Positivan učinak većeg broja mogućnosti liječenja jest da pružatelji zdravstvenih usluga mogu biti u mogućnosti da pregovaraju o troškovima ili mogu odabrati terapiju s obzirom na troškove povezane s liječenjem. Na primjer, 2011.g. je u SAD-u kabazitaksel koštao oko 8000 \$ svaka tri tjedna (tj. jedan ciklus) u usporedbi s 5000 dolara za jedan mjesec terapije abirateronom. U Njemačkoj su, međutim, troškovi za jedan ciklus kabazitaksela bili oko 5000 €, što je otprilike isto kao i za abirateron.

Rezultati troškovne učinkovitosti ne mogu se prenositi na druge zemlje a primarne ekonomske analize u Hrvatskoj nisu obavezne.

Zaključno, abirateron acetat, enzalutamid i kabazitaksel su klinički učinkoviti lijekovi i predstavljaju napredak u liječenju hormonski rezistentnog metastatskog karcinoma prostate i iz tog razloga ih je potrebno staviti na Listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

Temeljem podataka iz Sažetka opisa svojstava pojedinog lijeka, doktor medicine ih primjenjuje u prvoj ili drugoj linji terapije ili kao spasonosnu terapiju. U nedostatku „head to head“ ispitivanja ili podataka koji procjenjuju međusobnu učinkovitost različitih sekvencionalnih opcija, doktor medicine odlučuje kojem od njih će dati prednost kao opciji liječenja, kao i njihov optimalan slijed u liječenju, uzevši u obzir status ECOG performansi bolesnika i učinak lijeka na kvalitetu života.

Nastavak započetih kliničkih ispitivanja ovih lijekova i njihova međusobna usporedba vjerojatno će pojednostaviti navedene odluke doktora medicine i platitelja lijeka.

I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutnom, uobičajenom prakcinomskom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

2007. godine Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite (NN 107/2007., Članak 24.) definirana je uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; "Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija,..... te osigurava bazu podataka vezano uz akreditiranje, unaprjeđivanje kvalitete zdravstvene zaštite, edukaciju i procjenjivanje medicinskih tehnologija...." (<http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/329378.html>). 6. listopada 2010. donesen je Plan i program mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite kojim se utvrđuje što sve obuhvaća procjena zdravstvenih tehnologija (NN 114/2010.): uspostavu sustava za procjenu zdravstvenih tehnologija (lijekovi, medicinski proizvodi, zdravstveni postupci); određivanje pokazatelja za procjenu i uvođenje novih zdravstvenih tehnologija; davanje mišljenja Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku provođenja javne nabave zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku provođenja javne nabave nove zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku javnog oglašavanja zdravstvene tehnologije koje mora biti sastavni dio oglasa o zdravstvenoj tehnologiji; davanje mišljenja Agencije Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (u daljnjem tekstu: HZZO) o zdravstvenoj tehnologiji za sve izvorne lijekove, medicinske proizvode i zdravstvene postupke za koje mišljenje Agencije zatraže povjerenstva i stručne službe HZZO

(<http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx>). Navedeni je na snazi do donošenja novog Plana i programa mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite.

Od 12. studenog 2011. godine, novim Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi, NN 124/11, http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html, dodatno je definirana uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“ Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Agencije.

U suradnji Službe za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting“ objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/stranica/40/smjernice-za-procjenу-zdravstvenih-tehnologija>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom pkarcinomtičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

II Procjena zdravstvene tehnologije: Lijekovi za liječenje odraslih muškaraca s hormonski rezistentnim metastatskim karcinomom prostate(engl. Drugs for treating adult men with hormone resistant metastatic prostate cancer)

1. Uvod i metode

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvenih tehnologija, kabazitaksela (Jevtana), enzalutamida (Xtandi) i abiraterona (Zytiga) zbog zaprimljenog prijedloga nositelja odobrenja za stavljanje na osnovnu listu lijekova Zavoda, uzimajući u obzir dosadašnju terapiju koja se koristi u liječenju karcinoma prostate u predloženim indikacijama (KLASA: 530-02/14-01/137, URBROJ: 338-01-12-15-246, od 25. veljače 2015. g.). Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje zaprimljene putem pošte 4. ožujka 2015. godine, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Povjerenstvo za lijekove Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje zaprimilo je sljedeće prijedloge za stavljanje lijekova na **osnovnu listu** lijekova Zavoda:

- **Kabazitaksel-Jevtana**

Nositelj odobrenja: Sanofi-aventis grupa, zastupana po ovlaštenom predstavniku Sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Indikacija: u drugoj liniji liječenja hormonski rezistentnog metastatskog karcinoma prostate (mCRPC) u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom nakon neuspjeha liječenja docetakselom u prvoj liniji, za bolesnike koji imaju Gleason score od 7 do 10 i u kojih je bolest progredirala unutar godine dana liječenja androgen deprivirajućom terapijom.

- **Enzalutamid-Xtandi**

Nositelj odobrenja: Astellas Pharma Europe B.V., zastupana po ovlaštenom predstavniku Astellas d.o.

Indikacija: za liječenje odraslih muškaraca s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju u kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon terapije docetakselom.

- **Abirateron-Zytiga**

Nositelj odobrenja: Janssen-Cilag International N.V., zastupan po ovlaštenom predstavniku Johnson & Johnson S.E d.o.o.

Indikacije:

- za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom nakon neuspjelog liječenja androgenom deprivacijom koji nemaju simptome bolesti a u kojih kemoterapija još nije klinički indicirana.

Odobrava se 3 mjeseca liječenja nakon čega se temeljem dijagnostičke obrade ocjenjuje učinak terapije i podnošljivost liječenja. Liječenje se provodi do progresije bolesti. Progresijom se smatra značajno pogoršanje temeljeno na procjeni kliničke progresije i najmanje jednog od dva dodatna kriterija (vrijednost PSA, radiološka progresija). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.

- za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom nakon kemoterapijskog protokola temeljenog na docetakselu.

Odobrava se 3 mjeseca liječenja nakon čega se temeljem dijagnostičke obrade ocjenjuje učinak terapije i podnošljivost liječenja. Liječenje se provodi do progresije bolesti. Progresijom se smatra značajno pogoršanje temeljeno na procjeni kliničke progresije i najmanje jednog od dva dodatna kriterija (vrijednost PSA, radiološka progresija). Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici, dok neki onemogućavaju dobivanje službenih podataka), nedostatak zaposlenika u Službi i nedostatna financijska sredstva.

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA). Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, kritički su procijenjeni i nadopunjeni rezultatima studija novijeg datuma (posljednji pregled Baza podataka, s posebnim osvrtom na kliničke smjernice učinjen je u travnju 2015.): sustavnih pregleda randomiziranih kliničkih ispitivanja, randomiziranih kontroliranih ispitivanja, ekonomskih analiza, uz prilagodbu na nacionalnu razinu.

U svrhu dobivanja službenih podataka potrebnih za navedenu procjenu u Republici Hrvatskoj podaci o pojedinim lijekovima preuzeti su iz SmPC-a objavljenih na službenim web stranicama EMA-e, <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

2. Bolest u kojoj se primjenjuju navedene zdravstvene tehnologije(1-38)

2.1.Karcinom prostate

Prostata ili predstojna žlijezda, koja se zbog izgleda poput kestena naziva i kestenjača, neparna je spolna žlijezda muškog spolnog sustava koja okružuje početni dio mokraćne cijevi. Koničnog je oblika i u zdravog odraslog muškarca teži oko 20 grama i promjera je do 4 cm.

Smještena je na dnu male zdjelice, iza simfize i ispred rektuma, bazom okrenuta prema mokraćnom mjehuru i sjemenim mjehurićima.

U cjelosti je okružena vezivnomišićnim slojem koji se naziva čahurom, a u kojoj se nalaze vene i arterije, limfne žile i snopovi živaca. Žljezdana komponenta prostate sastoji se od acinusa i duktusa, a duktusi se dijele u velike (ekskretorni ili primarni) i male, periferne (sekundarni). Između acinusa i duktusa nalazi se vezivnomišićna stroma i vanstanični matriks.

U odnosu na mokraćnu cijev sustav tubuloalveolarnih žlijezda može se podijeliti u tri područja. Periuretralno nalaze se male mukozne žlijezde, uz njih, u centralnoj zoni nalaze se submukozne žlijezde, a većinu prostate tj. perifernu zonu čini 30-50 glavnih žlijezda koje se putem 15-30 kanala, zajedno s kanalima submukoznih žlijezda prazne u uretru, u području kolikulusa seminalisa, izbočenog dijela prostate (verumontanum), a gdje se uljevaju i ejakulatorni kanali te prostatični utrikulus. Mukozne žlijezde uljevaju se direktno u uretru.

Epitel koji oblaže uretru od izlaska iz mokraćnog mjehura pa sve do utrikulusa je višeslojni pločasti, a nakon čega je prijelazni, odnosno urotel. Veliki prostatički duktusi obloženi su prijelaznim epitelom. Ejakulatorni duktusi obloženi su jednorodnim cilindričnim epitelom.

Tubuloalveolarne žlijezde sastoje se od vrećastih završetaka i središnjeg cjevastog dijela. Svaka žlijezda okružena je nježnim, rahlim vezivom od kojeg ju odvaja bazalna membrana. Žlijezde su obložene jednim redom epitelnih stanica koje se dijele na tri vrste; sekretorne (glavne) epitelne, bazalne i neuroendokrine stanice.

Sekretorne epitelne stanice su zrele, diferencirane i sadrže sekretorna granula. Visoke su, cilindrične, te sadrže prostatični specifični antigen (PSA), prostatičnu kiselu fosfatazu (PAP) i neke druge enzime u obliku sekretornih mjehurića u vršnom dijelu stanice. Sadržaj mjehurića izbacuje se u lumen žlijezde putem egzocitoze. Jezgra im je smještena u donjoj trećini stanice, uz bazalnu membranu te se mjestimice može vidjeti sitna jezgrica. Sekretorne epitelne stanice poredane su u redove i međusobno povezane staničnim adhezijskim molekulama dok im je baza vezana za bazalnu membranu čvrstim vezama. Na dijelu membrane ovih stanica koji je okrenut prema lumenu acinusa i izvodnih kanalića nalaze se resice.

Bazalne stanice su znatno manje, spljoštene i malobrojne te čine oko 10% broja epitelnih stanica, a smještene su uz bazalnu membranu i učvršćene između baza sekretornih stanica. Jezgra im je okruglasta, s dosta heterokromatina, citoplazma oskudna. One su pričuvne stanice, bez sekretornih mjehurića, imaju sposobnost diferencirati se u glavne epitelne stanice. Njihove membrane su bogate ATP-azom, a citoplazma keratinom. Normalni i hiperplastični acinusi obloženi su bazalnim stanicama dok u acinusima adenokarcinoma prostate bazalne stanice nedostaju što se može lako dokazati imunohistokemijskim bojenjem na citokeratin ili p63.

Neuroendokrine stanice smještene su između glavnih epitelnih stanica acinusa i izvodnih kanalića svih dijelova žlijezda te u sluznici prostatičnog dijela mokraćne cijevi. One su niže od glavnih stanica i u svojim bazalnim dijelovima citoplazme sadrže mnoštvo sitnih zrnaca koja se otpuštaju u sitne kapilare okolne strome. Postoje tri vrste prostatičnih neuroendokrinih stanica, a najzastupljenija vrsta sadrži serotonin i tiroid-stimulirajući hormon dok preostale dvije vrste sadrže kalcitonin i somatostatin. Glavna uloga ovih stanica je regulacija sekretorne aktivnosti ostalih stanica s pakarcinomrinim djelovanjem. U lumenima pojedinih žlijezda mogu se vidjeti prostatični kamenci (*corpora amyloacea*) sastavljeni od zgusnutog sekreta koji se taloži oko odljuštenog epitela. Broj im se povećava s dobi.

Veživnomišićna stroma sastoji se od veziva, fibroblasta, glatko-mišićnih i neuroendokrinih stanica te kapilarnih i limfnih endotelnih stanica i aksona. Glatkomišićne stanice nalaze se u blizini žlijezda i svojom kontkarcinomcijom sudjeluju u istiskivanju sekreta iz lumena žlijezda. U središnjoj zoni prostate glatko-mišićna vlakna su veoma gusto zbijena, ali je omjer strome prema epitelu manji nego u perifernoj i prijelaznoj zoni. U benignoj hiperplaziji prostate glatko-mišićne stanice mijenjaju svoju morfologiju i vjeruje se da pod utjecajem hormona proizvode kolagen koji čini sastavni dio izvanstaničnog matriksa i pojačava rast epitelnih stanica međudjelovanjem strome i epitela.

Izvanstanični matriks je mreža različitih vrsta molekula koje djeluju kao skelet i poveznica između epitelnih stanica i strome prostate. Sastoji se od tri osnovne vrste biomolekula: strukturalni proteini (kolagen i elastin), specijalizirani proteini (fibrilin, fibronektin, laminin, lektini, tenascini i drugi) i proteoglikana. Dio vanstaničnog matriksa je i bazalna membrana koja je najvećim dijelom građena od kolagena tipa IV i V, glikozaminoglikana te složenih polisaharida i glikolipida. Bazalna membrana okružuje acinuse i za nju su preko laminina vezane epitelne stanice. Glikoproteini vanstaničnog matriksa, kao što su fibronektin i galektin važne su adhezijske molekule koje sudjeluju u stvaranju veza između stanica i strome. Smatra se da pojedini glikoproteini koji se mogu naći i unutar stanice imaju važnu ulogu u stvaranju veza i između epitelnih stanica te da sudjeluju i u proliferaciji i migraciji stanica.

2.1.1. Rizični čimbenici i učestalost

Rizični čimbenici za razvoj kliničkog karcinoma prostate nisu dovoljno poznati. Dobro poznati čimbenici jesu dob, rasa i nasljeđe.

Dob

Porast stope incidencije karcinoma prostate raste s dobi, posebice nakon 60. godine života. Na staničnoj se razini karcinom prostate javlja u znatno ranijoj dobi i detektiran je autopsijom prostata muškaraca starih dvadesetak i tridesetak godina. U jednoj studiji 20% muškaraca mlađih od 40 godina imalo je patohistološki potvrđen karcinom prostate.

U Velikoj Britaniji je između 2009. i 2011. godine u prosjeku 36% slučajeva bilo dijagnosticirano u muškaraca u dobi od 75 i više godina, a samo 1% je dijagnosticirano u dobi ispod 50 godina. Stope incidencije specifične za dob naglo rastu oko dobi od 50-54 godine, dosegnuvi vrhunac u dobnoj skupini od 75-79 godina. Za muškarce u dobi od 55 do 59 godina stopa incidencije je 166 na 100 000 ljudi; deset godina kasnije, u dobi od 65 do 69 godina, stopa se utrostručuje do 560 na 100 000, a u dobi od 75-79 godina stopa je gotovo pet puta veća s 800 na 100 000.

I u Republici Hrvatskoj karcinom prostate slijedi isti obrazac s obzirom na učestalost prema starosnoj dobi muškaraca. Vidi tablicu 1.

Tablica 1. Stope incidencije karcinoma prostate u Hrvatskoj 2012.g. na 100 000 stanovnika prema dobi

Muški spol, karcinom prostate

Dobne skupine (godine)	0-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Stopa incidencije	0	3.9	29.8	78.7	211.2	378.2	413.9	455.9	547.2	697.8

Rasa

Uočene su varijacije u stopama karcinoma prostate između populacija u različitim dijelovima svijeta.

Tako je rizik od karcinoma prostate posebno visok u osoba crne rase podrijetlom iz podsaharske Afrike.

Incidencija karcinoma i stopa mortaliteta za crnu populaciju Amerike viša je nego za bijelu populaciju. Tijekom 2000. godine crna populacija je u odnosu na bijelu populaciju imala 1,6 puta veću incidenciju karcinoma te 2,5 puta veći mortalitet, a ukupno gledano imala je najvišu incidenciju i mortalitet od karcinoma prostate u svijetu.

U Aziji je incidencija karcinoma prostate znatno niža nego li u zapadnim zemljama, premda su i tamo uočeni trendovi porasta incidencije, primjerice u Japanu i Singapuru.

Povećan rizik za razvoj karcinoma prostate u Azijata koji su migrirali u SAD sugerira i važnost okolišnih čimbenika.

Prema podacima Globocana za 2012.godinu, najviša incidencija karcinoma prostate je u Oceaniji i Sjevernoj Americi; a najmanja u Aziji i Africi.

Martinik (na Antilima u Karipskom moru) ima najvišu stopu incidencije karcinoma prostate na svijetu, a slijede ga Norveška i Francuska.

Oko 68 posto slučajeva karcinoma prostate javlja se u razvijenijim zemljama.

U Europi stope incidencije karcinoma prostate variraju više od 7 puta (25-193 na 100 000). Najviše stope su procijenjene u Sjevernoj i Zapadnoj Europi, u zemljama poput Norveške (193) i Francuske (187) a najniže u Srednjoj i Istočnoj Europi - Republika Moldova (30) i Albanija (25). U usporedbi s incidencijom, stope smrtnosti variraju mnogo manje, od najviših procijenjenih stopa u Litvi (36) ili Danskoj (34) do najnižih na Malti (14) ili Albaniji (13).

Epidemiološki podaci za Republiku Hrvatsku

Prema podacima Registra za karcinom Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Republici Hrvatskoj je karcinom prostate po učestalosti drugi najčešći zloćudni tumor u Hrvatskoj (dijeli drugo mjesto s karcinomom debelog crijeva).

Od 1997. godine u Republici Hrvatskoj bilježi se kontinuirani rast incidencije i mortaliteta od karcinoma prostate, vidi Tablicu 2.

Tablica 2. Broj novih slučajeva karcinoma u Hrvatskoj 2008 - 2012. godine, prema spolu i primarnom sijelu

Muški spol, primarno sijelo prostata

Godina	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.
Broj novih slučajeva karcinoma prostate	1691	1783	1786	1657	1758

U Hrvatskoj je 2012.godine bilo 1758 novih slučajeva karcinoma prostate (16% od ukupnog broja karcinoma u muškaraca), a od karcinoma prostate su umrla 734 muškaraca.

U trenutku dijagnoze karcinom prostate u 1758 novih slučajeva bio je zatečen u stupnju bolesti:

- lokaliziran - 619
- regionalne limfne žlijezde - 153
- udaljene metastaze - 162
- nepoznato - 824

Od toga je najveći broj, 291, novih slučajeva otkriven je u gradu Zagrebu, a najmanji, 26, u Požeško-slavonskoj županiji.

Prema EUCANU, prevalencija za karcinom prostate za Hrvatsku u 2012.g. jest:

1-godišnja prevalencija 11,13;

3-godišnja prevalencija 34,81

5-godišnja prevalencija 52,07(prevalencija je izražena kao proporcija na 100 000).

Nasljeđe-genetika

Genetička istraživanja sugeriraju da snažna obiteljska predispozicija može biti odgovorna za čak 5-10% slučajeva karcinoma prostate. Bolest se smatra nasljednom ako od nje obole tri ili više rođaka ili se bolest kod najmanje dvojice rođaka pojavi rano, prije 55. godine. Muškarci s obiteljskom anamnezom karcinoma prostate imaju veći rizik za razvoj karcinoma prostate, a također je vjerojatno da će se on prezentirati 6-7 godina ranije. Ako rođak u prvom koljenu ima karcinom prostate, rizik obolijevanja se udvostručuje. Ako dva ili više rođaka u prvom koljenu boluju od karcinoma, rizik se povećava za 5 do 11 puta.

Kod karcinoma prostate opisane su različite kromosomske abnormalnosti. Najčešće se javljaju dobici na sljedećim kromosomskim lokusima: 2p, 3q, 7q, 8q, 17q, 20q i Xq. Delecije se javljaju na 2q, 5q, 6q, 8p, 10q, 12p, 13q, 16q, 17p, 17q, 21q i 22q, a dolazi i do aneusomije kromosoma 7 i 17 (12).

Delecije u karcinomu prostate se najčešće pojavljuju na kromosomu 8p21-22. Delecije na 8p22 koji se pojavljuju istodobno s dobicima u broju kopija na kromosomu 8, mogu uspješno predvidjeti povrat bolesti. U deleciju na kromosomu 8p22 najčešće je uključen gen za lipoprotein lipazu koja se smatra odgovornom za inicijaciju karcinogeneze u prostati. Druga važna genska alteracija javlja se na 8q24, a ta se alteracija najčešće nalazi kod uznapredovalog, metastatskog i androgen-neovisnog karcinoma prostate. Ta regija sadržava MYC onkogen koji regulira staničnu proliferaciju i apoptozu.

U studiji Ewinga i suradnika testirano je više od 200 gena 17q21-22 regiji kromosoma postupkom sekvencioniranja zametne DNK od 94 nepovezana pacijenta s karcinomom prostate iz odabranih porodica. Probandi iz 4 porodice su imali rijetku, ponavljajuću mutaciju G84E u HOXB13. HOXB13 je tzv. homeobox(konzerviran u toku evolucije) gen transkripcijskog faktora koji je važan u razvoju prostate. Mutacija je bila znatno češća u muškaraca s ranim početkom, obiteljskim karcinomom prostate(3,1%) nego li u onih s kasnim početkom i ne- obiteljskim karcinomom prostate(0,6%).

Ispitivanje povijesti karcinoma u 198 obitelji s Lynch sindromom, uključujući probande i njihove srodnike od prvog do četvrtog koljena, pokazalo je da muškarci s Lynch sindromom imaju dva puta veći rizik od karcinoma prostate u odnosu na opću populaciju. Od 4127 muškaraca uključenih u studiju, 97 je imalo karcinom prostate. Prosječna dob pri dijagnozi bila je 65 godina, s 11,5% dijagnosticiranih prije 50 godina. Kumulativni rizik od karcinoma prostate za muškarce s Lynch-ovim sindromom bio je 6,3% u dobi od 60 godina i 30% u dobi od 80godina vs rizik stanovništva od 2,6%, odnosno i 17,8%.

Somatske mutacije koje se nakupljaju tijekom transformacije karcinoma prostate povezane su s razvojem ciljanih molekularnih terapija. Predmet proučavanja su mutacije koje zahvaćaju onkogene, tumor-supresorske gene i stabilizacijske gene. Reaktivacija gena za androgeni receptor je ključna u razvoju hormon-refraktornog karcinoma prostate. Mehanizmi reaktivacije receptora uključuju amplifikaciju gena, somatske mutacije i epigenetske modifikacije. Somatske mutacije gena

za androgeni receptor mnogo su češće u uzorcima metastaza. Mutacije tumor-supresorskog gena p53 javljaju se u 20 do 30% karcinoma prostate, a češće su u uznapredovalih i hormon-refraktornih karcinoma prostate.

2.1.2. Vrste karcinoma prostate

- Adenokarcinom prostate je najčešći tumori prostate i čini više od 95% tumora prostate.
- Karcinom prijelaznog epitela prostate (urotelijalni karcinom) se pojavljuje u 1 do 3% karcinoma prostate. On može nastati iz stanica urotela periuretralnih žlijezda prostatičnog dijela uretre ili urotelnom metaplazijom duktusa i acinusa. Zahvaća prostatične kanale i acinuse kod bolesnika s karcinomom *in situ* mokraćnog mjehura koji su liječeni intravezikalnom kemoterapijom. Intraduktalni urotelijalni karcinom prostate nastaje izravnim širenjem iz prostatične mokraćne cijevi i zamijećen je kod urotelijalnih karcinoma visokog gradusa
- Čisti planocelularni karcinom prostate vrlo je rijedak, zastupljen je s 0,5 do 1% i povezan s lošom prognozom. Stvara osteolitičke metastaze i ne odgovara na estrogensku terapiju.
- Adenoskvamozni karcinom se javlja s učestalošću od 0,5%. On je inačica karcinoma prijelaznog epitela koji potječe iz središnjih kanalića prostate, vrlo agresivan i prognoza za njegovo liječenje je loša.
- Sarkom prostate, vrlo agresivan tumor, javlja se u 0,1 do 0,2% karcinoma prostate. Rabdomiosarkomi su najčešći mezenhimalni tumori prostate i prisutni su gotovo samo kod djece. Leiomiosarkomi su najčešći sarkomi koji zahvaćaju prostatu odraslih.

Mucinozni adenokarcinom prostate je najrjeđa morfološka varijanta s tendencijom razvoja koštanih metastaza u uznapredovaloj fazi bolesti. U polovine adenokarcinoma postoje znakovi neuroendokrine diferencijacije.

- Tumori malih stanica prostate identični su onima u plućima. U oko 50% slučajeva tumori su mješavina tumora malih stanica i adenokarcinoma prostate. Oni stvaraju adrenokortikotropni i antidiuretski hormon. Bolesnici u prosjeku žive manje od godinu dana.

Gleasonov uzorak i zbroj

Prema McNealu prostata se može podijeliti na četiri zone: perifernu zonu, centralnu zonu, prijelaznu ili tranzicijsku zonu i anteriornu fibromuskularnu stromu. Podjela se primjenjuje u prikazu zastupljenosti karcinoma prostate po zonama.

Adenokarcinomi prostate najčešće nastaju u perifernoj zoni (do 75%), 20% pojavljuje ih se u prijelaznoj zoni, a samo 5% u centralnoj, odnosno periuretralnoj zoni. Multifokalnost tumora zapažena je u oko 50% slučajeva.

Za određivanje **stupnja diferenciranosti** adenokarcinoma prostate upotrebljava se Gleasonov uzorak. On se može upotrijebiti samo za bioptirani materijal (cilindri nakon biopsije ili operacijski uzorak), ali ne i za citološke preparate.

Zbrajanjem vrijednosti Gleasonovih uzoraka primarne i sekundarne komponente dobije se Gleasonov zbroj.

Postoji pet stupnjeva diferenciranosti adenokarcinoma prostate prema Gleasonu, odnosno pet uzoraka.

Gleasonov uzorak 1 označava najbolje diferencirani tumor, dok je Gleasonov uzorak 5 oznaka za najslabije diferencirani tumor.

Budući da postoji pet stupnjeva Gleasonova uzorka, vrijednosti Gleasonova zbroja su od 2 do 10. Dobro diferencirani tumori imaju Gleasonov zbroj od 2 do 4, srednje diferencirani 5 i 6, a slabo diferencirani od 8 do 10. Tumori Gleasonova zbroja 7 smatraju se srednje do slabo diferenciranim - umjereno diferenciranim, a ovisno o prevladavajućoj komponenti uvrštavaju se u jednu od te dvije kategorije.

Prekurzori karcinoma prostate

Potencijalnim prekurzorima karcinoma prostate smatraju se: prostatična intraepitelna neoplazija (engl. Prostatic intraepithelial neoplasia, PIN), atipična proliferacija malih acinusa (engl. Atypical small acinar proliferation, ASAP), proliferacijska inflamatorna atrofija (engl. Proliferative inflammatory atrophy, PIA) i atipična adenomatozna hiperplazija (engl. Atypical adenomatous hyperplasia, AAH).

2.1.3. Dijagnostika karcinoma prostate

Glavni dijagnostički postupci u otkrivanju karcinoma prostate jesu:

- digitorektalni pregled
- određivanje serumskog specifičnog antigena prostate (engl. Prostate-specific antigen, PSA)
- transrektalni ultrazvuk
- biopsija prostate uz kontrolu ultrazvukom.

- Digitorektalni pregled otkriva i do 25% bolesnika s karcinomom prostate kod vrijednosti PSA manjim od 4 ng/ml.

- Određivanje serumskog specifičnog antigena prostate

PSA je glikoprotein, organ-specifičan biljeg koji proizvode luminalne epitelne stanice prostate.

PSA se u serumu normalno nalazi u niskim koncentracijama, a u serumu cirkulira u vezanom i slobodnom obliku. Većina PSA vezana je ili tvori komplekse s antiproteazama alfa 1-antikimotripsinom i makroglobulinom, a oko 20% je slobodno i proteolitički neaktivno.

Normalne serumske koncentracije kod muškaraca u dobi od 50 do 80 godina su između 1 i 4 ng/ml. Smatra se da većoj vrijednosti PSA odgovara veća vjerojatnost postojanja karcinoma prostate.

Iako je PSA organ-specifičan, nije karcinom-specifičan. PSA se fiziološki povisuje u krvi nakon ejakulacije, kod dobroćudnog uvećanja prostate (benigna hiperplazija prostate - BPH), upale prostate (prostatitis), nemogućnosti mokrenja (retencija mokraće), ali i paralelno s dobi neovisno o pratećim bolestima mokraćnog sustava. Urološke dijagnostičke procedure, poput kateterizacije, cistoskopije i biopsije prostate, također dovode do povećanja serumske vrijednosti PSA. Zapravo, smatra se da svako stanje koje narušava normalnu građu prostate dovodi i do propuštanja određene količine PSA u krvni optok. Normalne serumske koncentracije kod muškaraca u dobi od 50 do 80 godina su između 1 i 4 ng/ml. Što je vrijednost PSA veća, i vjerojatnost postojanja karcinoma prostate je veća, dok općeprihvaćene gornje granice normalne vrijednosti za PSA još nema. Radi povećanja specifičnosti PSA danas se još određuju: dobno specifični PSA (engl. „age specific PSA“), brzina porasta PSA (engl. „PSA velocity“), gustoća PSA (engl. „PSA density-PSAD“), gustoća PSA prijelazne zone (engl. „transition zone PSA density“), omjer slobodnog i ukupnog PSA (engl. „free/total PSA“, f/t PSA), detekcija gen-a 3 za rak prostate (PCA3).

- Transrektalni ultrazvuk

Omogućuje jasan prikazu i ciljano uzimanje bioptata iz zona s najčešćim sijelom karcinoma koja se najčešće vizualizira kao hipoehoena zona.

- Biopsija prostate uz kontrolu ultrazvukom, TRUS(engl. transrectal ultrasound) vođena biopsija

Indikacija za prvu biopsiju prostate je sumnjiv nalaz digitorektalnog pregleda i povišene vrijednosti PSA.

Povišene vrijednosti PSA u jednom navratu ne zahtijevaju trenutnu biopsiju. Vrijednost PSA treba odrediti ponovno istim testom, pod istim uvjetima i u istom laboratoriju unutar nekoliko tjedana. Ne postoji konsenzus o vrijednostima PSA iznad kojih je indicirana biopsija prostate, međutim, prema dijelu smjernica biopsija je indicirana uz PSA > 3 ng/mL.

Cilindri dobiveni biopsijom prostate šalju se na patohistološku analizu.

Za određivanje stadija karcinoma prostate primjenjuje se TNM sustav za klasifikaciju tumora, limfnih čvorova i metastaza. TNM- sustav predstavlja skraćenicu pri čemu je **T** prvo slovo riječi tumor i upotrebljava se, u skali vrijednosti od T0-T4, za vrednovanje proširenosti raka prostate (primarnog tumora). Slovo **N** dolazi od engleske riječi node (čvor) a služi za iskaz o stanju regionalnih (zdjeličnih) limfnih čvorova u smislu njihove zahvaćenosti ili ne zahvaćenosti karcinomom prostate dok je slovo **M** početak riječi metastaza (grč. metastasis – premještanje, kojom se želi obilježiti postojanje ili odsutnost proširenja bolesti na udaljene dijelove tijela.

Klinička TNM-klasifikacija temelji se na digitorektalnom pregledu i slikovnoj dijagnostici.

Bolesnike valja razvrstati u prognostičku skupinu na osnovi Gleasonova zbroja, TNM-stadija i vrijednosti PSA.

2.1.4. Hormonski rezistentan karcinom prostate

Normalna reproduktivna funkcija zahtijeva preciznu vremensku i kvantitativnih regulaciju lučenja hormona na svim razinama hipotalamo-hipofizno-gonadalne osi. Hipotalamus sadrži gonadotropin-oslobađajući hormon(GnRH) neurone koji u pulsevima(intrinzično svojstvo tih neurona zahvaljujući kojem se održava stabilna koncentracija gonadotropina) izlučuju GnRH u sustav hipofizne portalne krvi kroz koji se on transportira do prednjeg režnja hipofize. GnRH se veže na receptor na gonadotropnim stanicama, stimulirajući biosintezu i izlučivanje gonadotropina tj. luteinizirajućeg hormona (LH) i folikul-stimulirajućeg hormona (FSH). LH i FSH putuju perifernom cirkulacijom, djeluje na spolne žlijezde stimulirajući gametogenezu (tj. razvoj zrelih jajnih stanica i spermija) i steroidogenezu (tj. sintezu gonadalnih hormona - estrogena, progesterona i androgena). U većini fizioloških uvjeta, gonadalni steroidi vrše negativnu povratnu spregu na hipotalamus i hipofizu kako bi se smanjio GnRH i izlučivanje gonadotropina. GnRH ima kratki poluživot od oko 2-4 min zbog brzog cijepanja peptidazama.

Godine 1941. Huggins i Hodges su pokazali da uskraćivanje androgena dovodi do regresije karcinoma prostate i olakšavanja boli u bolesnika. To ukazuje na ovisnost o androgenu stanica normalne prostate i karcinoma prostate glede opstanka i rasta. Početni standard skrbi u mnogih bolesnika s karcinomom prostate visokog rizika uključuje terapiju deprivacijom androgena, engl. androgen deprivation therapy, ADT. Deprivacija androgena se može postići lijekovima, **medikamentozna kastracija(kemijska)** ili operativnim odstranjenjem oba testisa, **kirurška kastracija(ohidektomija)**.

Kastracijom se smanjuje serumski testosteron na vrlo nisku razinu, koja je poznata kao kastracijska razina.

2.1.5. Medikamentozna (kemijska) kastracija (hormonska terapija karcinoma prostate)

Postiže se korištenjem lijekova koji blokiraju gonadotropin-oslobađajući hormon (GnRH) u mozgu, poznat i kao luteinizirajući hormon-oslobađajući hormon (LHRH). Taj je hormon odgovoran za oslobađanje folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) iz prednjeg režnja hipofize. Luteinizirajući hormon (LH) u hipofizi, koji potiče stvaranje testosterona u testisima.

Gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH) agonisti

su sintetski analozi prirodnog LHRH. Tijekom dugotrajne uporabe inhibiraju lučenje luteinizirajućeg hormona (LH), što u muškaraca dovodi do pada koncentracije testosterona u serumu.

U početku liječenja mogu u muškaraca uzrokovati prolazno povećanje koncentracije testosterona u serumu zbog početne stimulacije hipotalamus-hipofiza-gonadalne osi, a pod određenim okolnostima i tzv. rasplamsavanja, engl. flare-up tumora. Kliničko rasplamsavanje tumora je fenomen koji se javlja kod bolesnika s uznapredovalom bolešću, što može dovesti do niza kliničkih simptoma kao što su bolovi u kostima, opstrukcija uretre i kompresija leđne moždine.

Gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH) antagonisti

su selektivni antagonisti gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) koji kompetitivnim i reverzibilnim vezanjem na hipofizne receptore za GnRH brzo smanjuju oslobađanje gonadotropina, luteinizirajućeg hormona (LH) i folikul stimulirajućeg hormona (FSH) te na taj način smanjuju lučenje testosterona iz testisa. Za razliku od agonista GnRH-a, antagonisti GnRH-a ne uzrokuju nagli porast LH s posljedičnim porastom testosterona/stimulacijom tumora i potencijalnim rasplamsavanjem simptoma nakon početka liječenja. Ipak, njihova upotreba je rijetka.

Antiandrogeni:

- vezanje na androgene receptore bez poticaja genske ekspresije, kompetitivna inhibicija androgene stimulacije. Mogu biti nesteroidni (tzv. čisti) i steroidni.

Ostali, noviji lijekovi:

Abirateronacetat

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, ostali antagonisti hormona i srodni lijekovi

Mehanizam djelovanja

Abirateronacetat se *in vivo* pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena.

Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17 α -hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Taj je enzim aktivan i potreban za biosintezu androgena u tkivu tumora testisa, nadbubrežne žlijezde i prostate.

CYP17 katalizira konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, i to

17 α -hidroksilacijom u prekursor DHEA, odnosno cijepanjem veze C17,20 u prekursor androstenedion.

Inhibicija CYP17 dovodi i do povećanog stvaranja mineralokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama

Enzalutamid

Farmakoterapijska skupina: nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Enzalutamid je jaki inhibitor signalizacije putem androgenih receptora, koji blokira nekoliko koraka signalizacije putem androgenih receptora. Enzalutamid kompetitivno inhibira vezanje androgena na androgene receptore, inhibira translokaciju aktiviranih receptora u jezgru i inhibira povezivanje aktiviranog androgenog receptora s DNK čak i kod pretjerane izraženosti androgenih receptora i u stanicama karcinoma prostate rezistentnima na antiandrogene. Liječenje enzalutamidom smanjuje rast stanica karcinoma prostate i može inducirati smrt stanica karcinoma te povlačenje tumora. U pretkliničkim ispitivanjima enzalutamid nije imao agonistički učinak na androgene receptore.

2.1.6. Definicija karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju, engl. Castration-resistant prostate cancer (CRPC)

Poznavanje mehanizama uključenih u razvoj karcinoma prostate otpornog na kastraciju (CRPC) ostaje nepotpuno]. Smatra se da je promjena u normalnoj androgenoj signalizaciji u središtu patogeneze CRPC. Posredovana je putem dva glavna mehanizma koja se preklapaju. Ona su ovisna o androgenom receptoru i neovisna o androgenom receptoru.

Kastracijska razina serumskog testosterona od <50 ng/dl ili **1,7 nmol/L**, uz:

- biokemijsku progresiju: tri odvojena uzastopna porasta PSA u jednom tjednu što rezultira u dva 50% povećanja iznad nadira (najniža zabilježena vrijednosti) s PSA > 2 ng / mL

ili

- radiološku progresiju: pojava dvije ili više nove koštane lezije na snimci kostiju ili proširenje lezije mekih tkiva korištenjem RECIST kriterija (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Sama simptomatska progresija mora biti ispitana i nije dovoljno za dijagnozu CRPC-a.

Često praćenje PSA nakon tretmana rezultiralo je ranijim otkrivanjem progresije. U takvih bolesnika možda postoje okultne mikro-metastaze, ali su obično nemjerljive korištenjem konvencionalnih metoda. Iako će se u 33% slučajeva razviti koštane metastaze unutar 2 godine, ne postoje studije koje ukazuju na korist za liječenje.

U muškaraca s CRPC i nedektabilnim kliničkim metastazama, osnovna razina PSA, brzina PSA i udvostručenje vremena PSA su povezane s vremenom do prvih koštanih metastaza, preživljavanjem bez metastaza u kostima i ukupnim preživljavanjem. Ti čimbenici mogu se koristiti prilikom odlučivanja koji će se bolesnici evaluirati glede metastatske bolesti. Konsenzus Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) skupine predlaže skeniranje kostiju kada PSA dosegne 2 ng/ml i ukoliko je negativan treba ga ponoviti kada PSA dosegne 5 ng/ml i opet nakon svakog udvostručenja PSA temeljem PSA testiranja svaka 3 mjeseca.

2.2. Liječenje karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju(39-72)

Bolest rezistentna na kastraciju

-definirana je progresijom bolesti s porastom PSA ili bez njega. Porastom PSA smatraju se tri uzastopna porasta PSA barem u razmaku od po tjedan dana uz porast u 2 navrata za barem 50% iznad nadira i minimalnu vrijednost PSA od 2 ng/mL nakon druge linije hormonske terapije uz kastracijske vrijednosti testosterona (1,7 nmol/L).

Strategija liječenja bolesnika s adenokarcinomom prostate ovisi o procjeni proširenosti bolesti, procjeni rizika od povratka bolesti, dobi, očekivanom trajanju života, komorbiditetima, afinitetima i načinu života.

1.prva linija <u>hormonske terapije</u> u liječenju metastatskog karcinoma prostate treba se temeljiti samo na kemijskoj ili kirurškoj kastraciji (smjernice ESMO IB)
--

2.treba nastaviti s androgenom supresijom (smjernice ESMO IIA, ASCO)

3.razmotriti daljnje terapije hormonima (smjernice ESMO IIA)

Daljnji smjer liječenja ovisi o početnom hormonskom odgovoru, statusu ECOG performansi bolesnika, težini simptoma bolesnika, postojanju visceralnih presadnica, raspoloživosti novih lijekova.
4.Prva linija terapije
4.1.Bolesnici s lošim početnim hormonskim odgovorom, teškim simptomima, lošim statusom performansi
<p>4.1.1.Docetaksel</p> <p>ESMO smjernice docetaksel u 3-tjednoj shemi(I A)</p> <p>HR smjernice U simptomatskih bolesnika, kod jače izraženih simptoma, asimptomatskih bolesnika s visceralnim presadnicama treba primjeniti docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti s ocjenom učinka nakon svaka 3 ciklusa(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)</p> <p>ASCO smjernice Trebalo bi ponuditi docetaksel s prednizonom(a kabazitaksel se može se ponuditi bolesnicima kod kojih je bolest napredovala unatoč liječenju docetakselom).</p> <p>AUA smjernice U ECOG statusu bolesnika 4, bolesnicima sa simptomatskim mCRPC, s lošim statusom performansi bez prethodne kemoterapije docetakselom te u u odabranim slučajevima, posebno kada je status performansi izravno povezan s karcinomom treba primjeniti docetaksel(Mišljenje stručnjaka)</p>
<p>4.1.2.Mitoksantron</p> <p>AUA smjernice ECOG Status bolesnika 4 docetaksel ili mitoksantron bolesnici sa simptomatskim mCRPC s lošim statusom performansi bez prethodne kemoterapije docetakselom u odabranim slučajevima, posebno kada je status performansi izravno povezan s karcinomom. (Mišljenje stručnjaka)</p>
4.2.Bolesnici s dobrim statusom performansi, asimptomatski bolesnici, bolesnici koji nisu primjereni za kemoterapiju, bolesnici koji nisu primili prethodnu kemoterapiju docetakselom
<p>Abirateron, enzalutamid</p> <p>HR smjernice abirateron i prednizon asimptomatski bolesnici, bolesnici s blažim simptomima, bolesnici koji nisu primjereni za kemoterapiju do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)</p> <p>AUA smjernice ECOG Status bolesnika 2 abirateron + prednizon, enzalutamid u bolesnika s asimptomatskim ili minimalno simptomatskim mCRPC s dobrim statusom performansi i bez prethodne kemoterapije docetakselom. (Standard, A(abirateron + prednizon i enzalutamid))</p> <p>ECOG Status bolesnika 3 abirateron + prednizon, enzalutamid bolesnicima sa simptomatskim mCRPC s dobrim statusom performansi</p>

bez prethodne kemoterapije docetakselom.
(Standard, A(abirateron + prednizon i enzalutamid))

ECOG Status bolesnika 4
abirateron + prednizon ili enzalutamid
u bolesnika sa simptomatskim mCRPC
s lošim statusom performansi
bez prethodne kemoterapije docetakselom.(Opcija, C)

ASCO smjernice

Abirateron s prednizonom, enzalutamid ili radij-223 (za muškarce s koštanim metastazama) treba ponuditi uz ADT.

5.Druga linija terapije

Pojam spasonosne terapije ili terapije spašavanja(engl. salvage therapy)

Koristi se kod rekurentnog karcinoma prostate. Kada prva linija terapije ne ukloni karcinom prostate, započinje spasonosna terapija.

Većina liječenja u karcinomu prostate može se koristiti i kao terapija spašavanja i kao prva linija terapije.

Vrijeme druge linije liječenja ostaje nejasno u metastatskom CRPC-u iako ju je preporučljivo početi odmah u muškaraca sa simptomatskom metastatskom bolesti.

Kako se povećava broj raspoloživih učinkovitih tretmana, bez head to head ispitivanja ili podataka koji procjenjuju učinkovitost različitih sekvencionalnih opcija, nije jasno kako odabrati prvo liječenje u "druvoj liniji".

U nedostatku drugih podataka, za određivanje prioriteta sekvencioniranja liječenja korišteni su kriteriji uključivanja iz ispitivanja provedenih za licenciranje odobrenih lijekova.

Docetaksel, abirateron acetat, enzalutamid, kabazitaksel

5.1.Docetaksel

HR smjernice

Nakon terapije docetakselom, u slučaju progresije duže od 6 mjeseci:
ponavljanje terapije docetakselom i prednizonom uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

Nakon terapije abirateronom:

docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

AUA smjernice

ECOG Status bolesnika 5
docetaksel u bolesnika s mCRPC
s dobrim stanjem performansi
koji su bili imali korist od liječenja u trenutku prekida liječenja (zbog reverzibilne nuspojave) kemoterapije docetakselom.
(Opcija, C)

5.2. Abirateron acetat, enzalutamid, kabazitaksel

ESMO smjernica

Progresija nakon docetaksela: abirateron ili enzalutamid (ukoliko nisu ranije korišteni), IIA

HR smjernice

Nakon terapije docetakselom:

abirateron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

enzalutamid:do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA,

klinički i radiološki odgovor

kabazitaksel: do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti
ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

AUA smjernice

Ne može se donijeti jasna preporuka za najučinkovitiji lijek za sekundarno liječenje tj. hormonska terapija ili kemoterapija, budući ne postoje jasni prediktivni faktori. (3,A)

Hormonalna terapija spašavanja korištenjem abirateron acetata je vrijedna opcija. (1b,A)

Hormonalna terapija spašavanja korištenjem enzalutamida je vrijedna opcija. (1b,A)

U bolesnika s relapsom koji je uslijedio nakon kemoterapije spašavanja docetakselom, kabazitaksel, abirateron i enzalutamid se smatraju opcijama prvog izbora za drugu liniju liječenja u mCRPC-u. (1a,A)

ECOG Status bolesnika 5

Ne bi trebalo ponuditi liječenje abirateron + prednizon, kabazitaksel ili enzalutamid u bolesnika s mCRPC s dobrim stanjem performansi koji su prethodno dobili kemoterapiju docetakselom.

Ako je bolesnik primio abirateron + prednizon prije kemoterapije docetakselom, njemu bi trebalo ponuditi kabazitaksel ili enzalutamid. (Standard; Dokazi razine A (abirateron):

B (kabazitaksel), A (enzalutamid))

ASCO smjernice

Kabazitaksel se može se ponuditi bolesnicima kod kojih je bolest napredovala unatoč liječenju docetakselom. Nuspojave ovih kemoterapije treba raspraviti.

Mitoksantron, karboplatina

5.3. Mitoksantron

HR smjernice

ukoliko abirateron ili enzalutamid ili kabazitaksel ili radij-223 nisu raspoloživi, mitoksantron i prednizon treba primjeniti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti s ocjenom učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor).

5.4. Karboplatina

HR smjernice

-ukoliko abirateron ili enzalutamid ili radij-223 ili kabazitaksel nisu raspoloživi
-ukoliko je mitoksantron kontraindiciran
-ukoliko bolesnici imaju narušenu bubrežnu funkciju (klirens kreatinina manji od 50 mL/min), do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

3. Opis zdravstvene tehnologije

3.1. Kabazitaksel /JEVTANA 60 mg koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju (Sanofi-Aventis grupa)

Djelatna tvar: kabazitaksel.

Lijek je odobren centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka za sve zemlje članice Europske unije temeljem stručne ocjene Europske agencije za lijekove (EMA).

Farmakoterapijska skupina: antineoplastična sredstva, taksani; ATK oznaka: L01CD04

Mehanizam djelovanja

Kabazitaksel je antineoplastično sredstvo koje djeluje tako što razara mikrotubularne mreže u stanicama. Kabazitaksel se veže na tubulin i potiče spajanje tubulina u mikrotubule, uz istodobno inhibiranje njihova razdvajanja. To dovodi do stabilizacije mikrotubula, što za posljedicu ima inhibiciju mitotičkih i interfaznih staničnih funkcija.

Terapijske indikacije

JEVTANA je u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom indiciran za liječenje bolesnika s hormonski rezistentnim metastatskim karcinomom prostate, koji su prethodno liječeni kemoterapijskim protokolom koji je sadržavao docetaksel.

Doziranje i način primjene

JEVTANA se smije primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksičnih lijekova i to isključivo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni antitumorske kemoterapije.

Premedikacija

Radi smanjivanja rizika i težine reakcija preosjetljivosti, potrebno je primijeniti preporučenu premedikaciju najmanje 30 minuta prije svake primjene lijeka JEVTANA i to intravenskom primjenom sljedećih lijekova: antihistaminika, kortikosteroida i H₂ antagonista.

Preporučuje se profilaksa antiemetičima koji se mogu davati peroralno ili intravenski, prema potrebi. Tijekom cjelokupnog liječenja mora se osigurati primjerena hidracija bolesnika, kako bi se spriječile komplikacije poput zatajenja bubrega.

Doziranje

Preporučena doza lijeka JEVTANA iznosi 25 mg/m², primijenjeno u obliku jednosatne intravenske infuzije svaka 3 tjedna, u kombinaciji s 10 mg prednizona ili prednizolona koji se uzimaju peroralno svaki dan tijekom liječenja.

Kontraindikacije

- Preosjetljivost na kabazitaksel, druge taksane ili na bilo koju pomoćnu tvar u sastavu lijeka, uključujući polisorbitat 80.
- Broj neutrofila < 1500 stanica/mm³.
- Oštećenje jetrene funkcije (bilirubin $\geq 1 \times$ GGN ili AST i/ili ALT $\geq 1,5 \times$ GGN).
- Istodobno cijepljenje cjepivom protiv žute groznice (vidjeti dio 4.5).

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

U svih je bolesnika potrebno provesti premedikaciju prije početka primjene infuzije kabazitaksela.

Rizik od neutropenije

Bolesnici koji se liječe kabazitakselom mogu profilaktički primiti G-CSF, sukladno smjernicama ASCO-a (*American Society of Clinical Oncology*) i/ili važećim smjernicama ustanove u kojoj se liječe, radi smanjenja rizika za nastanak ili radi liječenja neutropenijskih komplikacija (febrilna neutropenija, produljena neutropenija ili neutropenijska infekcija).

Gastrointestinalni poremećaji

Simptomi poput boli i osjetljivosti u abdomenu, vrućice, dugotrajne konstipacije, proljeva, s neutropenijom ili bez nje.

Rizik od mučnine, povraćanja, proljeva i dehidracije

Ako bolesnici nakon primjene kabazitaksela dobiju proljev, mogu se liječiti uobičajenim lijekovima protiv proljeva. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere za rehidraciju bolesnika.

Rizik od ozbiljnih gastrointestinalnih reakcija

U bolesnika liječenih kabazitakselom prijavljeni su gastrointestinalno krvarenje i perforacija, ileus, kolitis, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom.

Periferna neuropatija

U bolesnika koji su primali kabazitaksel zabilježeni su slučajevi periferne neuropatije, periferne senzorne neuropatije (npr. paraestezije, dizestezije) i periferne motoričke neuropatije.

Anemija

Rizik od zatajenja bubrega

Prijavljeni su slučajevi poremećaja bubrežne funkcije povezani sa sepsom, teškom dehidracijom zbog proljeva, povraćanjem i opstruktivnom uropatijom. Također su zabilježeni slučajevi zatajenja bubrega, uključujući one sa smrtnim ishodom.

Rizik od srčanih aritmija

Prijavljeni su slučajevi srčanih aritmija, najčešće tahikardija i fibrilacija atriya.

Starije osobe

U starijih je osoba (≥ 65 godina) veća vjerojatnost razvoja određenih nuspojava, uključujući neutropeniju i febrilnu neutropeniju.

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije

Liječenje lijekom JEVTANA je kontraindicirano (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Interakcije

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A jer oni mogu povisiti koncentraciju kabazitaksela u plazmi. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim induktorima CYP3A jer oni mogu sniziti koncentraciju kabazitaksela u plazmi.

Pomoćne tvari

Otapalo sadrži 573,3 mg 96%-tnog etanola (15% v/v), što odgovara količini od 14 ml piva ili 6 ml vina. To može biti štetno za osobe koje boluju od alkoholizma.

Navedeno treba uzeti u obzir u visoko rizičnim skupinama bolesnika, kao što su bolesnici s bolešću jetre ili epilepsijom.

Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se kabazitaksel većinom metabolizira pomoću CYP3A.

Inhibitori CYP3A

npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, vorikonazol.

Induktori CYP3A

npr. fenitoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital.

OATP1B1

U uvjetima *in vitro* pokazalo se da kabazitaksel također inhibira transportne proteine polipeptida koji transportiraju organske anione - OATP1B1. Npr. statini, valsartan, repaglinid.

Cijepljenje

Primjena živih ili živih atenuiranih cjepiva u bolesnika čiji je imunološki sustav kompromitiran primjenom kemoterapeutika može rezultirati teškim ili smrtonosnim infekcijama. Mogu se primjenjivati mrtva ili inaktivirana cjepiva, no odgovor na takva cjepiva može biti slabiji.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena kabazitaksela se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena u generativnoj dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Kabazitaksel se ne smije koristiti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Zbog mogućeg učinka na muške gamete i moguću izloženost putem sjemene tekućine, muškarci koji se liječe kabazitakselom moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije cijelo vrijeme trajanja

liječenja, a preporučuje se da nastave s korištenjem kontracepcije do 6 mjeseci nakon posljednje doze kabazitaksela. Zbog moguće izloženosti putem sjemene tekućine muškarci koji se liječe kabazitakselom moraju spriječiti da druge osobe dođu u kontakt s ejakulatom za vrijeme cjelokupnog trajanja liječenja. Muškarcima koji se liječe kabazitakselom preporučuje se da prije liječenja potraže savjet o pohrani sperme.

Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene lijeka JEVTANA u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom ocijenjena je u randomiziranom, otvorenom, kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III na 371 bolesniku s hormonski rezistentnim metastatskim karcinomom prostate liječenom kabazitakselom u dozi od 25 mg/m² jedanput svaka 3 tjedna. Medijan trajanja liječenja lijekom JEVTANA iznosio je 6 ciklusa. Najčešće prijavljene nuspojave (≥ 10%) svih stupnjeva težine bile su anemija (97,3%), leukopenija (95,6%), neutropenija (93,5%), trombocitopenija (47,4%) i proljev (46,6%). Najčešće nuspojave stupnja ≥ 3 u skupini koja je primala lijek JEVTANA bile su neutropenija (81,7%), leukopenija (68,2%), anemija (10,5%), febrilna neutropenija (7,5%) i proljev (6,2%).

Liječenje je prekinuto zbog razvoja nuspojava u 68 bolesnika (18,3%) koji su primali lijek JEVTANA. Najčešća nuspojava koja je uzrokovala prekid liječenja lijekom JEVTANA bila je neutropenija.

1.2. Enzalutamid /Xtandi 40 mg meke kapsule (Astellas Pharma Europe B.V)

Lijek je odobren centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka.

Djelatna tvar: enzalutamid.

Farmakoterapijska skupina: nije još dodijeljena, ATK oznaka: nije još dodijeljena.

Mehanizam djelovanja

Poznato je da je karcinom prostate osjetljiv na androgene i odgovara na inhibiciju signalizacije putem androgenih receptora. Usprkos niskim ili čak nemjerljivim razinama androgena u serumu, signalizacija putem androgenih receptora i dalje potiče progresiju bolesti. Za stimulaciju rasta tumorskih stanica putem androgenih receptora potrebna je lokalizacija u jezgri i vezanje za DNK. Enzalutamid je jaki inhibitor signalizacije putem androgenih receptora, koji blokira nekoliko koraka signalizacije putem androgenih receptora. Enzalutamid kompetitivno inhibira vezanje androgena na androgene receptore, inhibira translokaciju aktiviranih receptora u jezgri i inhibira povezivanje aktiviranog androgenog receptora s DNK čak i kod pretjerane izraženosti androgenih receptora i u stanicama karcinoma prostate rezistentnima na antiandrogene. Liječenje enzalutamidom smanjuje rast stanica karcinoma prostate i može inducirati smrt stanica karcinoma te povlačenje tumora. U prekliničkim ispitivanjima enzalutamid nije imao agonistički učinak na androgene receptore.

Terapijske indikacije

Xtandi je indiciran za:

- liječenje odraslih muškaraca s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji su asimptomatski ili s blagim simptomima nakon neuspješnog liječenja androgenom deprivacijom, a u kojih kemoterapija još nije klinički indicirana.
- liječenje odraslih muškaraca s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju u kojih je bolest progredirala tijekom ili nakon terapije docetakselom.

Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 160 mg enzalutamida (četiri kapsule od 40 mg) primijenjena kao jednokratna peroralna dnevna doza.

Istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP2C8

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu jakih inhibitora CYP2C8, ukoliko je to moguće.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

Oštećenje funkcije jetre

Xtandi se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Oštećenje funkcije bubrega

Savjetuje se oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnom fazom bolesti bubrega.

Način primjene

Xtandi je namijenjen za peroralnu primjenu. Kapsule treba progutati cijele s vodom, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

Trudnice ili žene koje mogu zatrudnjati.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik od napadaja

Potreban je oprez kod primjene lijeka Xtandi u bolesnika koji u anamnezi imaju napadaje ili druge predisponirajuće čimbenike uključujući, između ostaloga, ozljedu mozga u podlozi, moždani udar, primarni tumor mozga ili moždane metastaze ili alkoholizam. Osim toga, rizik od napadaja može biti povećan u bolesnika koji istovremeno primaju lijekove koji snižavaju prag za napadaje.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, jer enzalutamid nije ispitivan u ovoj populaciji bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Potreban je oprez u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B).

Xtandi se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Nedavna kardiovaskularna bolest

Ispitivanja faze III nisu uključivala bolesnike s nedavnim infarktom miokarda (u zadnjih 6 mjeseci) ili nestabilnom anginom (u zadnja 3 mjeseca), NYHA (eng. *New York Heart Association*) stadijem III ili IV srčanog zatajenja osim ako je ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (eng. *Left Ventricular Ejection Fraction*) LVEF \geq 45%, bradikardijom ili nekontroliranom hipertenzijom. Ovo treba uzeti u obzir ako je Xtandi propisan takvim bolesnicima.

Androgen deprivacijska terapija može produljiti QT interval

Kod bolesnika sa rizičnim faktorima za produljenje QT intervala u anamnezi i kod bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5) liječnik treba procijeniti omjer rizika i koristi uključujući potencijal za Torsade de pointes prije propisivanja lijeka Xtandi.

Primjena s kemoterapijom

Sigurnost i djelotvornost istovremene primjene lijeka Xtandi i citotoksične kemoterapije nije ustanovljena. Istovremena primjena enzalutamida nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku intravenski primijenjenog docetaksela; ipak, porast učestalosti neutropenije inducirane docetakselom ne može se isključiti.

Xtandi sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na izloženost enzalutamidu

Inhibitori i induktori CYP2C8

CYP2C8 igra važnu ulogu u eliminaciji enzalutamida i u stvaranju njegovog djelatnog metabolita. Jake inhibitore (npr. gemfibrozil) ili induktore (npr. rifampicin) CYP2C8 treba izbjegavati ili primjenjivati s oprezom tijekom liječenja enzalutamidom. Ako se bolesnicima mora istovremeno davati jaki inhibitor CYP2C8, dozu enzalutamida potrebno je smanjiti na 80 mg jedanput na dan.

Inhibitori i induktori CYP3A4

CYP3A4 igra manju ulogu u metabolizmu enzalutamida. Nije potrebna prilagodba doze kad se Xtandi primjenjuje istovremeno s inhibitorima ili induktorima CYP3A4.

Mogućnost utjecaja enzalutamida na izloženost drugim lijekovima

Indukcija enzima

Enzalutamid je potentan induktor enzima i povećava sintezu mnogih enzima i transportera, stoga je interakcija s mnogim često primjenjivanim lijekovima, koji su supstrati enzima ili transportera, očekivana. Enzimi koji mogu biti inducirani uključuju CYP3A u jetri i crijevima CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, te uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferazu (UGT-glukuronid konjugacijski enzimi). Transportni protein P-gp također može biti induciran, a vjerojatno i ostale transportne molekule, npr. MRP2 (eng. *multidrug resistance-associated protein 2*), BCRP (eng. *breast cancer resistance protein*) te OATP1B1 (eng. *organic anion transporting polypeptide 1B1*). Ispitivanja *in vivo* su pokazala da je enzalutamid jaki induktor CYP3A4 i umjereni induktor CYP2C9 i CYP2C19.

Skupine lijekova kod kojih može doći do interakcija uključuju, između ostalih, i sljedeće:

- analgetike (npr. fentanil, tramadol)
- antibiotike (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- antitumorske lijekove (npr. kabazitaksel)
- antikoagulanse (npr. acenokumarol, varfarin)
- antiepileptike (npr. karbamazepin, klonazepam, fenitoin, primidon, valproična kiselina)
- antipsihotike (npr. haloperidol)
- beta-blokatore (npr. bisoprolol, propranolol)
- blokatore kalcijevih kanala (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- srčane glikozide (npr. digoksin)
- kortikosteroide (npr. deksametazon, prednizolon)
- antivirusne lijekove protiv HIV-a (npr. indinavir, ritonavir)
- hipnotike (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- statine koje metabolizira CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)
- hormone štitne žlijezde (npr. levotiroksin).

Puni indukcijski potencijal enzalutamida ne mora nastupiti do približno 1 mjesec nakon početka liječenja, kad se postigne stanje dinamičke ravnoteže koncentracije enzalutamida u plazmi, iako se neki učinci indukcije mogu pojaviti i ranije. S obzirom na dugi poluvijek enzalutamida (5,8 dana), učinci na enzime mogu trajati još mjesec dana ili dulje nakon prestanka primjene enzalutamida. Nakon prestanka liječenja enzalutamidom može biti potrebno postupno smanjivanje doze istovremeno primijenjivanog lijeka.

Supstrati CYP2C8

Nije indicirana prilagodba doze kad se supstrat CYP2C8 primjenjuje istovremeno s lijekom Xtandi.

Supstrati P-glikoproteina

Lijekove s uskim terapijskim rasponom koji su supstrati P-gp (npr. kolhicin, dabigatran eteksilat, digoksin) potrebno je davati s oprezom kad se primjenjuju istovremeno s lijekom Xtandi i možda im bude potrebno prilagoditi dozu da bi se održale optimalne koncentracije u plazmi.

Supstrati BCRP, MRP2, OAT3 i OCT1

Na temelju podataka *in vitro* ne može se isključiti inhibicija BCRP i MRP2 (u crijevu), kao i OAT3 (eng. *organic anion transporter 3*) i OCT1 (eng. *organic cation transporter 1*) (sistemske). Teoretski je također moguća i indukcija tih transportera, ali je neto učinak trenutno nepoznat.

Lijekovi koji mogu produljiti QT interval

Obzirom da androgen deprivacijska terapija može produljiti QT interval, potrebno je pažljivo procijeniti istovremenu primjenu lijeka Xtandi sa lijekovima za koje je poznato da mogu produljiti QT interval ili lijekovima koji mogu inducirati Torsade de pointes kao što su antiaritmici klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici, itd. (vidjeti dio 4.4).

Učinak hrane na izloženost enzalutamidu

Hrana nema klinički značajnog učinka na opseg izloženosti enzalutamidu. U kliničkim ispitivanjima, Xtandi se primjenjivao bez obzira na hranu.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Enzalutamid nije namijenjen primjeni u žena.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Nije poznato jesu li enzalutamid ili njegovi metaboliti prisutni u sjemenu. Ako bolesnik ima spolne odnose s trudnicom, treba upotrebljavati prezervative za vrijeme i tijekom 3 mjeseca nakon liječenja enzalutamidom. Ako bolesnik ima spolne odnose sa ženom reproduktivne dobi, mora upotrebljavati prezervative i neki drugi oblik kontrole začeca za vrijeme i tijekom 3 mjeseca nakon liječenja. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost.

Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su astenija/umor, navale vrućine, glavobolja i hipertenzija. Ostale važne nuspojave uključuju padove, nepatološke prijelome, kognitivni poremećaj i neutropeniju. Napadaji su se pojavili u 0,4% bolesnika liječenih enzalutamidom i 0,1% bolesnika liječenih placebom.

3.3. Abirateron /ZYTIGA 250 mg tablete(Janssen-Cilag International NV)

Lijek je odobren centraliziranim postupkom davanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka.

Djelatna tvar: abirateron acetat-

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija, ostali antagonisti hormona i srodni lijekovi, ATK oznaka: L02BX03

Mehanizam djelovanja

Abirateronacetat (ZYTIGA) se *in vivo* pretvara u abirateron, inhibitor biosinteze androgena. Specifično, abirateron selektivno inhibira enzim 17 α -hidroksilazu/C17,20-liazu (CYP17). Taj je enzim aktivan i potreban za biosintezu androgena u tkivu tumora testisa, nadbubrežne žlijezde i prostate. CYP17 katalizira konverziju pregnenolona i progesterona u prekursore testosterona, i to 17 α -hidroksilacijom u prekursor DHEA, odnosno cijepanjem veze C17,20 u prekursor androstenedion. Inhibicija CYP17 dovodi i do povećanog stvaranja mineralokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama

Terapijske indikacije

ZYTIGA je indicirana u kombinaciji s prednizonom ili prednizolonom za:

- liječenje metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju u odraslih muškaraca koji nemaju simptome ili imaju blage simptome nakon neuspješnog liječenja androgenom deprivacijom, u kojih kemoterapija još nije klinički indicirana
- liječenje metastatskog karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju u odraslih muškaraca u kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon kemoterapijskog protokola temeljenog na docetakselu.

Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 1000 mg (četiri tablete od 250 mg) primijenjeno u jednoj dnevnoj dozi koja se ne smije uzimati s hranom (vidjeti podatke o načinu primjene). Uzimanje tableta s hranom povećava sustavnu izloženost abirateronu.

ZYTIGA se mora uzimati s niskom dozom prednizona ili prednizolona. Preporučena doza prednizona ili prednizolona je 10 mg na dan.

Hepatotoksičnost

U bolesnika u kojih se tijekom liječenja razvije hepatotoksičnost (porast razine alanin aminotransferaze [ALT] ili aspartat aminotransferaze [AST] više od 5 puta iznad gornje granice normale [GGN]), liječenje se mora odmah zaustaviti. Nakon povratka vrijednosti jetrenih enzima na početne, liječenje se može ponovno započeti smanjenom dozom od 500 mg (dvije tablete) jedanput dnevno. U bolesnika u kojih se ponovno započinje liječenje, razine transaminaza u serumu treba kontrolirati najmanje svaka dva tjedna u prva tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se i pri smanjenoj dozi od 500 mg na dan ponovno pojavi hepatotoksičnost, liječenje treba prekinuti. Ako se u bolesnika bilo kada tijekom terapije razvije teška hepatotoksičnost (ALT ili AST 20 puta iznad gornje granice normale), liječenje treba prekinuti i ne smije se ponovno započinjati.

Oštećenje jetre

Primjenu lijeka ZYTIGA mora se pažljivo procijeniti u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre u kojih korist primjene mora jasno nadvladati mogući rizik. ZYTIGA se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrega. Međutim, nema kliničkog iskustva u bolesnika s karcinomom prostate i teškim oštećenjem bubrega. U tih se bolesnika savjetuje oprez.

Način primjene

ZYTIGA se mora uzimati najmanje dva sata nakon jela i najmanje sat vremena nakon uzimanja tableta ne smije se uzeti nikakva hrana. Tablete treba progutati cijele s vodom.

Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari
- Žene koje su trudne ili bi mogle biti trudne
- Teško oštećenje jetre (Child-Pugh stadij C)

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipertenzija, hipokalemija, retencija tekućine i zatajenje srca zbog prekomjerne razine mineralokortikoida

ZYTIGA može uzrokovati hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tekućine kao posljedicu povećane razine mineralokortikoida uslijed inhibicije enzima CYP17.

Istodobna primjena kortikosteroida suprimira djelovanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH), što dovodi do smanjene incidencije i težine ovih nuspojava. Potreban je oprez u liječenju bolesnika čije se postojeće bolesti mogu pogoršati zbog povišenja krvnog tlaka, hipokalemije (npr. bolesnici koji uzimaju srčane glikozide) ili retencije tekućine (npr. bolesnici sa zatajenjem srca), u bolesnika s teškom ili nestabilnom anginom pectoris, nedavnim infarktomiokarda ili ventrikularnom aritmijom, te u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Prije liječenja bolesnika sa značajnim rizikom za nastanak kongestivnog zatajenja srca (npr. zatajenje srca, nekontrolirana hipertenzija ili srčani događaji poput ishemijske bolesti srca u anamnezi), razmotrite procjenu srčane funkcije (npr. ultrazvuk srca). Prije liječenja lijekom ZYTIGA, potrebno je liječiti zatajenje srca, te optimizirati funkciju srca. Hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tekućine treba korigirati i kontrolirati. Tijekom liječenja treba kontrolirati krvni tlak, kalij u serumu, zadržavanje tekućine (povećanje težine, periferni edemi) i druge znakove i simptome kongestivnog zatajenja srca, svaka 2 tjedna tijekom tri mjeseca, a nakon toga jednom mjesečno i korigirati primijećena odstupanja. Procijenite srčanu funkciju, prema kliničkim indikacijama, uvedite prikladno liječenje i uzmite u obzir prekid ovog liječenja, ako dođe do klinički značajnog smanjenja srčane funkcije.

Hepatotoksičnost i oštećenje jetre

Razine transaminaza u serumu treba izmjeriti prije liječenja, svaka dva tjedna u prva tri mjeseca liječenja, a nakon toga jednom mjesečno. Ako se razviju klinički simptomi ili znakovi koji ukazuju na hepatotoksičnost, odmah je potrebno izmjeriti razine serumskih transaminaza.

Bolesnici s aktivnim ili simptomatskim virusnim hepatitisom su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja; stoga, nema podataka koji bi opravdali primjenu lijeka ZYTIGA u toj populaciji.

Ukidanje kortikosteroida i pokrivanje stresnih situacija

Preporučuje se oprez i potreban je nadzor zbog moguće adrenokortikalne insuficijencije ako bolesnik prestane uzimati prednizon ili prednizolon. Ako se liječenje lijekom ZYTIGA nastavi nakon ukidanja kortikosteroida, bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili simptomi prekomjerne razine mineralokortikoida.

U bolesnika na prednizonu ili prednizolonu koji su izloženi nesvakidašnjem stresu, može biti indicirana primjena povišenih doza kortikosteroida prije, za vrijeme i nakon stresne situacije.

Gustoća kostiju

U muškaraca s metastatskim uznapredovalim karcinomom prostate (karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju) može doći do smanjenja gustoće kostiju. Primjena lijeka ZYTIGA u kombinaciji s glukokortikoidom može pojačati taj učinak.

Prethodna primjena ketokonazola

U bolesnika koji su prethodno liječili karcinom prostate ketokonazolom mogu se očekivati manje stope odgovora na liječenje.

Hiperglikemija

Primjena glukokortikoida može pojačati hiperglikemiju, stoga bolesnicima s dijabetesom treba redovito mjeriti šećer u krvi.

Primjena s kemoterapijom

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene lijeka ZYTIGA sa citotoksičnom kemoterapijom nije ustanovljena.

Nepodnošenje pomoćnih tvari

Ovaj lijek sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadržava i više od 1 mmol (odnosno 27,2 mg) natrija po dozi od četiri tablete. To treba uzeti u obzir u bolesnika koji su na režimu prehrane s kontroliranim unosom natrija.

Mogući rizici

U muškaraca s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, uključujući i one koji se liječe lijekom ZYTIGA, mogu se javiti anemija i seksualna disfunkcija.

Učinci na poprečno prugaste mišiće

U bolesnika koji su liječeni lijekom ZYTIGA prijavljeni su slučajevi miopatije. Neki bolesnici su imali rhabdomiolizu sa zatajenjem bubrega. Većina se tih slučajeva razvila tijekom prvog mjeseca liječenja uz oporavak nakon prekida uzimanja lijeka ZYTIGA. Preporučeno je oprez u bolesnika koji se istodobno liječe lijekovima poznate povezanosti s miopatijom/rhabdomiolizom.

Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Primjenu snažnih induktora CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbitala, Gospine trave [*Hypericum perforatum*]) tijekom liječenja treba izbjegavati, osim ako nema terapijske alternative.

Abirateron je inhibitor jetrenih enzima koji sudjeluju u biotransformaciji lijekova, CYP2D6 i CYP2C8.

Preporučuje se oprez kad se primjenjuje s lijekovima koji se aktiviraju ili metaboliziraju putem CYP2D6, a osobito s lijekovima koji imaju uzak terapijski indeks. Treba razmotriti smanjenje doze lijekova s uskim terapijskim indeksom koji se metaboliziraju putem CYP2D6. Neki od lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2D6 su metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon i tramadol (posljednja tri lijeka trebaju CYP2D6 za stvaranje svojih aktivnih metabolita koji imaju analgetičko djelovanje).

In vitro je pokazano da glavni metaboliti abirateronsulfat i N-oksid abirateronsulfat inhibiraju OATP1B1 transporter unosa u jetru što posljedično može povisiti koncentracije lijekova koji se eliminiraju putem OATP1B1.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Nema podataka o primjeni lijeka ZYTIGA u trudnoći u ljudi, a lijek nije namijenjen za primjenu u žena reproduktivne dobi.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Nije poznato jesu li abirateron ili njegovi metaboliti prisutni u spermiji. Potrebno je koristiti kondom ako bolesnik ima spolni odnos s trudnicom. Ako bolesnik ima spolni odnos sa ženom reproduktivne dobi, potrebno je koristiti kondom zajedno s još nekom učinkovitom metodom kontracepcije.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

ZYTIGA nije namijenjena za primjenu u žena i kontraindicirana je u žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne.

Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave su periferni edem, hipokalemija, hipertenzija i infekcija mokraćnih

puteva.

Druge važne nuspojave uključuju srčane poremećaje, hepatotoksičnost, frakture i alergijski alveolitis. Kao farmakodinamičku posljedicu mehanizma djelovanja lijeka, ZYTIGA može prouzročiti hipertenziju, hipokalemiju i retenciju tekućine. U kliničkim ispitivanjima očekivane mineralokortikoidne nuspojave zabilježene su češće u bolesnika liječenih abirateronacetatom nego u bolesnika koji su primali placebo: hipokalemija (21% naspram 11%), hipertenzija (16% naspram 11%) retencija tekućine (periferni edem) (26% naspram 20%). U bolesnika liječenih abirateronacetatom, hipokalemija stupnja 3 i 4 prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE (verzija 3.0) zabilježena je u 4% bolesnika, a hipertenzija stupnja 3 i 4 prema CTCAE (verzija 3.0) u 2% bolesnika. Mineralokortikoidne reakcije općenito su se mogle uspješno liječiti. Istodobna primjena kortikosteroida smanjuje incidenciju i težinu tih nuspojava.

4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života

4.1. Sustavni pregledi sa/bez meta-analize(73-76)

Iacovelli je pregledao faze III randomiziranih kliničkih ispitivanja u bolesnika s CRPC čija bolest je progredirala nakon kemoterapije docetakselom. Prikupljene su karakteristike svake studije i omjer rizika, engl. hazard ratio, HR, za ukupno preživljavanje i 95% interval pouzdanosti (CI). Sažetak HR je izračunat pomoću randomiziranog ili fiksnog modela učinka ovisno o heterogenosti uključenih studija.

Ukupno je 3149 bolesnika bilo dostupno za meta-analizu. U ukupnoj populaciji, eksperimentalna liječenja smanjuju rizik od smrti za 31% (HR = 0,69; 95% CI: ,63-,76; P <0,001). Učinak eksperimentalnih liječenja bio je sličan u 2859 bolesnika s ECOG statusom performansi, ECOG-PS = 0 ili 1 sa smanjenim rizikom od smrti za 31% (HR = 0,69; 95% CI: 0,62-0,76). Ukupno je 290 bolesnika (9,2%) imalo ECOG-PS = 2 i eksperimentalna liječenja su smanjila rizik od smrti za 26% (HR = 0,74; 95% CI: 0,56 - 0,98, P = 0,035) u usporedbi s kontrolama, čak i u toj podgrupi. Kada su bolesnici bili stratificirani prema vrsti liječenja, smanjenje rizika od smrti bilo je potvrđeno za hormonske terapije: abirateron i enzalutamid (HR = 0,72; 95% CI: 0,52-0,99; P = 0,046), ali ne i za kemoterapiju (HR = 0,81; 95% CI: 0,48-1,37; p = 0,43).

Vjerovatno se radi o prvoj studiji koja izvještava korist u okruženju druge linije liječenja za CRPC bolesnike prethodno liječene docetakselom i lošim PS.

Iako većina karcinoma prostate inicijalno odgovara na kastraciju sa LHRH analogima ili bilateralnu orhidektomiju, u konačnici progrediraju. Temeljem zanimljivih rezultata nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja(RCT), čini se da bolesnici s metastatskim karcinomom prostate otpornim na kastraciju (mCRPC) mogu imati koristi više od liječenja abirateronom. Stoga je proveden sustavni pregled kako bi se procijenila učinkovitost i toksičnost abiraterona u liječenju mCRPC-a.

Učinjena je pretraga baza: Embase, PubMed, Web of Science i Cochrane Library do srpnja 2013. Kvaliteta studija procijenjena je prema Cochrane-ovom alatu za procjenu rizika od pristranosti randomizirane kontrolirane studije (RCT), Cochrane's risk of bias of randomized controlled trial (RCT) tool i prema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) System-u za ocjenu razine dokaza. Stata 12.0 je korišten za statističku analizu. Učinjena je meta-analiza sažetaka podataka iz RCT-a koji uspoređuju abirateron plus prednizon u odnosu na placebo plus prednizon za mCRPC. Uračunati su bili pulirani omjeri rizika (HR) za ukupno preživljavanje(OS), radiološko preživljavanje bez progresije bolesti(RPFS) i vrijeme do progresije PSA (TTPP); Pulirani relativni rizici(RR) za stopu PSA odgovora, objektivnu stopu odgovora i nuspojava.

U sustavni pregled je bilo uključeno deset ispitivanja; Podaci od 2283 bolesnika(1343 abirateron; 940 placebo) iz dvije faze 3 ispitivanja: COU-AA-301 i COU-AA-302 su meta-analizirani. U usporedbi s placebom, abirateron značajno produljuje ukupno preživljavanje, OS (HR, 0,74; 95% interval pouzdanosti [CI], 0,66-0,84), RPFS (HR, 0,59; 95% CI, 0,48-0,74) i vrijeme do progresije PSA (HR, 0,55; 95% CI, 0,43 - 0,70); također značajno povećava stopu PSA odgovora (RR, 3,63; 95% CI, 1,72-7,65) i objektivnu stopu odgovora (RR, 3,05; 95% CI, 1,51-6,15). Meta-analiza sugerira da su nuspojave uzrokovane abirateron prihvatljive i mogu se kontrolirati.

Zaključno, abirateron značajno produljuje OS, RPFS i vrijeme do progresije bolesnika s mCRPC, bez obzira da li su primili prethodnu kemoterapiju ili su naivni za kemoterapiju. Nije uočena neočekivana toksičnost. Abirateron može poslužiti kao novi standard terapije za mCRPC.

Za enzalutamid (MDV3100), inhibitor androgene signalizacije, nađeno(XU KY, Shameem R, Wu S) je da poboljšava ukupno preživljavanje u metastatskog karcinoma prostate otpornog na kastraciju (mCRPC) kod bolesnika bez ili sa prethodnom kemoterapijom. Izvršena je meta-analiza učinkovitosti i sigurnosti enzalutamida među mCRPC bolesnicima sa i bez prethodne kemoterapije. Metode: Sustavno su pretraženi PubMed i ASCO konferencijski sažeci do lipnja 2014. Prihvatljive studije su uključivale randomizirane kontrolirane studije(RCT) u kojima je enzalutamid bio uspoređen s placebom u bolesnika mCRPC sa ili bez prethodne kemoterapije. Provedeni su testovi heterogenosti kako bi se istražile razlike između studija s obzirom na djelotvornost i toksičnost. Sažetak incidencija, relativnih rizika (RR), omjera rizika (HR) i 95% intervala pouzdanosti (CI) izračunati su korištenjem randomiziranog ili fiksnog učinka modela.

Rezultati: Dva RCT-a faze III su bila uključena u našu analizu, jedno ispitivanje s bolesnicima bez prethodne kemoterapije (N = 1717), i drugo s bolesnicima nakon kemoterapije docetakselom (N = 1199). Prethodna kemoterapija nije promijenila učinak enzalutamida na ukupno preživljavanje(P = 0,33), ali je smanjila njegov utjecaj na radiološko preživljavanje bez progresije bolesti(P <0,001), preživljavanje bez PSA progresije(P = 0,01), objektivnu stopu odgovora (p < 0,001) i stopa PSA odgovora(p <0,001). Dok je prethodna kemoterapija bila povezana sa smanjenim rizikom od srčanog poremećaja svih stupnjeva(P = 0,02), umorom (P <0,001) i hipertenzijom (P <0,001), enzalutamid je bio povezan s povećanim rizikom od glavobolje (P <0,001).

Zaključno, učinkovitosti enzalutamida se može dati prednost u bolesnika s mCRPC-om bez prethodne kemoterapije. Rezultati podupiru prikladnost enzalutamida kao prve linija liječenja za bolesnike s mCRPC-om.

Enzalutamid, abirateron acetat i kabazitaksel su u Mađarskoj odobrena liječenja nakon prethodnog liječenja docetakselom za metastatski karcinom prostate otporan na kastraciju (mCRPC). Ciljevi istraživanja (Brodzsky V i sur.)bili su procijeniti djelotvornost i sigurnost liječenja enzalutamidom nakon docetaksela i usporediti ga s abirateronom i kabazitakselom, korištenjem na Medline-utemeljene sustavne pretrage literature i meta-analize randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT). Ukupni su uključena tri RCT-a, po jedan za svaki lijek. U usporedbi s placebom, enzalutamid je pokazao značajnu učinkovitost za svaki primarni i sekundarni ishod. Enzalutamid je produžio medijan ukupnog preživljavanja za 4,8 mjeseca.

Zbog nedostatka zajedničkog komparatora u studiji kabazitaksela, u indirektnu usporedbu uključeni su samo enzalutamid i abirateron. Nije identificirana značajna razlika niti u primarnom cilju (ukupno preživljavanje) (HR: 0,97, 95% CI: 0,75-1,25), ili u učestalosti nuspojava između ta dva liječenja. Međutim, enzalutamid je bio znatno učinkovitiji od abiraterona u 3 sekundarna cilja: vremenu do PSA progresije (HR: 0,43, 95% CI: 0,31-0,59), radiološko preživljavanje bez progresije bolesti (HR: 0,6, 95% CI: ,5-,72) i stopi PSA odgovora (RR: 7,48, 95% CI: 2,83 - 19,72). Enzalutamid je pokazao kliničku djelotvornost i sigurnost u bolesnika s mCRPC nakon terapije docetakselom. U indirektnoj usporedbi, djelotvornosti i sigurnosti abiraterona i enzalutamida su slične.

Napravljena je studija(Pui S. Tan i sur.) koja je imala za cilj napraviti neizravnu usporedbu između enzalutamida i abirateron acetata za mCRPC nakon liječenja docetakselom. Pretražen je PubMed na objavljena ispitivanja faze 3. Neizravne usporedbe enzalutamida (AFFIRM) i abirateron acetata (COU-AA-301) glede ishoda ukupnog preživljavanja (OS), vremena do PSA progresije, radiološki utvrđenog preživljavanja bez progresije bolesti(PFS) i PSA odgovora bile su konstruirane u kontekstu log-linearnih regresijskih modela.

Nije bilo statistički značajne razlike u OS (omjer rizika (HR) 0,85, 95% CI 0,68-1,07). Međutim, bilo je nekih dokaza prema kojima enzalutamid može nadmašiti abirateron acetat s obzirom na sekundarne ishode: vrijeme do progresije PSA (HR 0.40, 95% CI 0,30 - 0,53), radiološki PFS (HR 0.61, 95% CI 0,50 - 0,74) i stope PSA odgovora (RRs) (ili 10,69, 95% CI 3,92 - 29,20).

Zaključno, iako ne postoji statistički značajna razlika u OS, enzalutamid može biti koristan za sekundarne ishode. Rezultati ove neizravne usporedbe služe kao hipoteza za stvaranje budućih head-to-head ispitivanja.

4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)(78-97)

Procjena ishoda liječenja u karcinoma prostate otpornog na kastraciju

Precizno kvantificiranje učinka liječenja na metastatsku bolest kostiju je teško izmjeriti i rijetko se koristi u kliničkoj praksi. Poboljšanja u kvaliteti života, engl. improvements in QoL, preživljavanje bez progresije bolesti, engl. progression-free survival i preživljavanje specifično za karcinom prostate, engl. prostate-cancer-specific survival svi koriste, ali ukupno preživljavanje, overall survival, OS, ostaje zlatni standard.

PSA razina kao marker odgovora

Mnogi suvremene studije koriste PSA kao biljeg odgovora, iako ne postoji konsenzus o visini i trajanju pada razine PSA. Iako se PSA koristi kao brzi alat za probir kod testiranja aktivnost novih lijekova, postoji sukob dokaza o ulozi PSA kao surogatnog markera. Ispitivanja cjepiva sipuleucel-T (Provenge) i TRICOM (PROSTVAC) pokazala su značajnu korist u ukupnom preživljavanju bez ikakve promjene u PSA, podižući pitanja o vrijednosti PSA odgovora za ne-hormonalne necitotoksične lijekove. Osim toga, uočene su široke fluktuacije u PSA vrijednostima zbog prolaznog učinka lijekova na proizvodnju PSA.

Kod interpretacije podataka o PSA odgovoru, koji bi trebao biti pregledan zajedno s drugim kliničkim podacima, treba razmotriti učinak lijekova na ekspresiju PSA. Ipak, pokazana je reproducibilnost kojom pad od >30% PSA koji slijedi terapiju nosi značajnu prednost u preživljavanju.

Hormonalni lijekovi koji su usmjereni na endokrine puteve u pre-docetakselskom prostoru

Randomizirana kontrolirana ispitivanja faze III - prva linija liječenja mCRPC

Autor	Godina	Intervencija (N)	Usporedba	Kriteriji izbora	Glavni ishodi
Abirateron					
COU-AA-302 Ryan NCT00887198 -studija je u tijeku	2013.	Abirateron + Prednizon	Placebo + Prednizon	Bez prethodnog docetaksela. ECOG 0-1. PSA ili radiološka progresija. Bez ili s blagim simptomima. Bez visceralnih metastaza.	OS: 34,7 vs. 30,3 mj. (p= 0.0027). FU: 49,2 mj. PFS: 16,5 vs. 8,2 mj. P < 0.0001) Glavni ishodi nuspojava: 48% vs. 42% stupanj 3-4. Nuspojave stupnja 3/4 s abirateronom vs placebo: srčane bolesti 41/542(8%) vs 20/540(4%), ↑ALT 36/542(6%) vs 4/540(1%), hipertenzija 25/542(5%) vs 17/540(3%)
Enzalutamid					

PREVAIL Beer NCT01212991 - studija je u tijeku	2014.	Enzalutamid	Placebo	Bez prethodnog docetaksele. ECOG 0-1. PSA ili radiološka progresija. Bez ili s blagim simptomima. 10% ima visceralne metastaze	OS: 32,4 vs 30,2 mj. (p < 0.001). FU: 22 mj. PFS: medijan nije postignut vs 3.9 mj. (p < 0.001) Glavni ishodi nuspojava: Hipertenzija, umor i napadi vrućine
--	-------	-------------	---------	--	---

Abirateronacetat

Upotreba abiraterona u okruženju koje prethodi docetakselu je bila procijenjena u velikom placebo kontroliranom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju faze III COU-AA-302, u kojem je 1088 asimptomatskih ili blago simptomatskih, za kemoterapiju naivnih mCRPC bolesnika, randomizirano korištenjem permutacijske blok randomizacijske sheme na terapiju abirateronacetatom i placebo, oboje u kombinaciji s prednizonom. Bolesnici su bolovali od mCRPC, imali ECOG status performansi 0 ili 1, a bili su asimptomatski ili su imali blage simptome. Studija je imala dva zajednička primarna ishoda: ukupno preživljavanje(OS) i radiološko preživljavanje bez progresije bolesti(PFS) analizirano ITT(engl. intention to treat) metodom. Izvješteni rezultati potječu iz druge preplanirane privremene analize.

Nakon medijana praćenja od 49,2 mjeseca (interkvartilni raspon, engl. interquartile range, IQR 47,0-51,8), opaženo je 741 (96%) od prespecificiranih 773 smrti za finalnu analizu: 354 (65%) od 546 bolesnika u skupini abirateron acetata i 387 (71%) od 542 u placebo skupini. 238 (44%) bolesnika koji su u početku primali samo prednizon naknadno su dobili abirateron acetat plus prednizon kao zbog ukriženosti skupina, engl. crossover, po protokolu (93 bolesnika) ili kao slijedeću terapiju (145 bolesnika). Ukupno je 365 (67%) bolesnika u skupini abirateron acetata i 435 (80%) u placebo skupini primilo naknadno liječenje sa jednim ili više dozvoljenih lijekova.

Nakon medijana praćenja od 49,2 mjeseca došlo je do značajnog radiološkog preživljavanja bez progresije bolesti, PFS(medijan 16,5 vs 8,2 mjeseca, HR: 0,52, p <0,001) i ispitivanje je učinjeno nezaslijepljenim. U tom trenutku zapažen je trend poboljšanja ukupnog preživljavanja, OS, koji je s daljnjim praćenjem postao značajan. Sa medijanom praćenja od 49,4 mjeseca OS je bilo 34,7 vs 30,3 mjeseca (HR = 0,80, (CI 0,69-0,93) p = 0,0027). Najčešće nuspojave stupnja 3-4 od posebnog interesa bile su srčane bolesti (41 [8%] od 542 pacijenta u skupini abirateron acetata vs 20 [4%] od 540 bolesnika u placebo skupini), povećanje alanin aminotransferaze (32 [6%] vs 4 [<1%]) i hipertenzija (25 [5%] vs 17 [3%]).

Sve analize podskupina i sekundarni ishodi konzistentno su davali prednost skupini na abirateronu. Nuspojave povezane s mineralokortikoidima i funkcijom jetre bile su češće kod abiraterona, ali uglavnom stupnja 1/2.

Kod prve privremene analize, omjer rizika, HR od strane neovisnog recenzenta bio je 0,43 (95% CI, 0,35-0,52, P <0.001; abirateron plus prednizon: medijan rPFS(r=radiološki, engl.radiographic), nije bio procenjen, prednizon: medijan rPFS, 8,3 mjeseca). Slični omjeri rizika dobiveni su u recenziji ispitača vrednovanjem korištenih podataka iz slikovnih eseja kod prve dvije privremene analize (HR, 0.49; 95% CI, 0,41-0,60, P <.001 i HR, 0.53; 95% CI, 0,45-0,62, P <0.001,). Spearmanov koeficijent korelacije između rPFS i OS bio je 0,72. Može se zaključiti da je rPFS visoko konzistentan i visoko povezan s OS, pružajući inicijalne prospektivne dokaze o daljnjem razvoju rPFS-a kao intermedijarnog ishoda u mCRPC ispitivanjima.

Enzalutamid

Ispitivanje enzalutamida, faze III (PREVAIL) također je rano bilo učinjeno nezaslijepljenim. U slične za kemoterapiju naivne populacije od 1717 muškaraca također je pokazano značajno poboljšanje u vremenu do radiološke progresije (HR 0,186 (CI 0,15-0,23) $p < 0,0001$) i značajan pomak do započinjanja kemoterapije (HR 0,35) a u 78% muškaraca je zapažen barem 50%-tni pad PSA. Također je pokazan statistički napredak u OS (HR 0.706 (CI 0.6- 0.84) $p < 0.001$). Najčešće klinički značajne nuspojave su bile umor i hipertenzija.

Spasonosna terapija nakon prve linije docetaksela

Progresija će nastupiti u svih bolesnika koji primaju kemoterapiju baziranu na docetakselu za CRPC stoga mnoga klinička ispitivanja istražuju ulogu spasonosne kemoterapije. Nekoliko skupina je koristilo drugu liniju intermitentnog ponovnog liječenja docetakselom u bolesnika koji su jasno odgovorili na prvu liniju docetaksela. Općenito, PSA odgovor može biti postignut u oko 60% bolesnika sa medijanom vremena do progresije od oko 6 mjeseci, dok je toksičnost povezana s liječenjem minimalna i slična onoj prve linije docetaksela.

Randomizirana kontrolirana ispitivanja faze III - druga linija liječenja mCRPC

Autor	Godina	Intervencija (N)	Usporedba	Kriteriji izbora	Glavni ishodi
Abirateron					
COU-AA-301 Fizazi NCT00091442	2012.	Abirateron + Prednizon	Placebo + Prednizon	Prethodno docetaksel. ECOG 0 -2.	OS: 15,8 vs. 11,2 mj. ($p < 0.0001$). FU: 20,2 mj. PFS: 5,6 vs. 3,6 mj. Ishodi glavnih nuspojava: slični.
COU-AA-301 de Bono NCT00638690	2011.	Abirateron + Prednizon	Placebo + Prednizon	Prethodno docetaksel. ECOG 0-2	OS: 14,8 vs. 10,9 mj. ($p < 0.001$). FU: 12,8 mj. PFS: 5,6 vs. 3.6 mj. Glavni ishodi nuspojava: Više mineralokortikoidnih nuspojava s abirateronom.
Kabazitaksel					
TROPIC Bahl NCT00417079 usporedba 2- god preživljavanja između grupa i procijenati demografskih karakteristika pacijenta i bolesti.	2013.	Kabazitaksel+ Prednizon	Mitoksantron + Prednizon	Prethodno docetaksel. ECOG 0-2	OS: 318/378 vs. 346/377 događaja (OR 2,11; 95% CI 1,33-3,33). FU: 2 god. PFS: - Ishodi glavnih nuspojava: slični.
TROPIC deBono NCT00417079	2010.	Kabazitaksel+ Prednizon	Mitoksantron + Prednizon	Prethodno docetaksel. ECOG 0-2	OS: 15,1 vs. 12,7 mj ($p < 0.0001$). FU: 12,8 mj. PFS: 2,8 vs. 1,4 mj. Ishodi glavnih nuspojava: 82% vs. 58% neutropenija.
Enzalutamid					
AFFIRM Scher NCT00974311 - studija je u tijeku	2012.	Enzalutamid	Placebo	Prethodno docetaksel. ECOG 0 -2	OS: 18,4 vs. 13,6 mj. ($p < 0.001$). FU: 14,4 mj. PFS: 8,3 vs 2,9 mj. Ishodi glavnih nuspojava: 45,3% vs. 53,1% stupanj 3-4.

Abirateron acetat

Pozitivni preliminarni rezultati velikog ispitivanja faze III COU-AA-301 izneseni su nakon medijana praćenja od 12,8 mjeseca a konačni rezultati izneseni su nedavno. Ukupno je 1195 bolesnika s metastatskim CRPC bilo randomizirano na način 1/1 način na abirateron acetat ili placebo. Na temelju kriterija Prostate cancer working group, PCWG2 svi su bolesnici imali progresivnu bolest nakon terapije docetakselom (s maksimalno dva prethodna kemoterapijska režima).

Primarni cilj bio je ukupno preživljavanje, OS, s planiranim omjerom rizika, engl. hazard ratio, HR od 0,8 u korist abiraterona. Nakon medijana praćenja od 20,2 mjeseca, medijan preživljavanja u abirateronskoj skupini bio je 15,8 mjeseca u odnosu na 11,2 mjeseca u placebo skupini (HR: 0,74, $p < 0,001$). Korist je opažena bez obzira na dob, osnovni intenzitet boli i vrstu progresije.

Svi sekundarni ciljevi pokazali su prednost abiraterona (PSA, radioloških odgovor tkiva, vrijeme do PSA ili objektivne progresije). Incidencija najčešćih nuspojava stupnja 3/4 nije se značajno razlikovala između obje skupine, ali su nuspojave vezane uz mineralokortikoidne učinke bile su češće u skupini abiraterona, uglavnom stupnja 1/2 (retencija tekućine, edem ili hipokalijemija). Dulje praćenje nije dovelo do neočekivanog povećanja toksičnosti u odnosu na preliminarne analize.

Kabazitaksel

Kabazitaksel je derivat taksana s nekim značajnim razlikama u odnosu na docetaksel. Objavljeni su pozitivni rezultati iz velikog prospektivnog, randomiziranog ispitivanja faze III (TROPIC ispitivanje) koje je uspoređivalo terapiju kabazitaksel + prednizon s terapijom mitoksantron + prednizon u 755 bolesnika s CRPC, koji je napredovao nakon ili tijekom kemoterapije temeljene na docetakselu.

Bolesnici su primili maksimalno 10 ciklusa kabazitaksel (25 mg/m^2) ili mitoksantron (12 mg/m^2) plus prednizon (10 mg/dan). Primarni ishod, OS, bilo je ukupno preživljavanje, a sekundarni cilj bili su preživljavanje bez progresije bolesti, PFS, odgovor na liječenje i sigurnost. Benefit u ukupnom preživljavanju, OS, (15,1 vs 12,7 mjeseca $p < 0,0001$) zabilježen je u kabazitakselnoj skupini. Relativni rizik od smrti bio je smanjen za 30% (HR = 0,70, $p < 0,0001$), dok je apsolutno smanjenje rizika bilo 13% (74% je umrlo u mitoksantronskoj skupini, a 61% ih je umrlo u kabazitakselnoj skupini).

Postignut je i značajan napredak u PFS-u (2,8 vs. 1,4 mjeseca, $p < 0,0001$), (HR 0,74, 95% CI 0,64 – 0,86, $p < 0,0001$), objektivna stopa odgovora prema RECIST kriterijima (14,4% vs 4,4%, $p < 0,005$) kao i stopa odgovora za PSA (39,2% vs 17,8 %, $p < 0,0002$). Uz liječenje povezane nuspojave, prema WHO gradiranju 3/4 stupnja razvijene su značajno češće u kabazitakselnoj skupini, posebno hematološka (68,2% vs 47,3%, $p < 0,0002$), i ne-hematološka toksičnost (57,4% vs 39,8%, $p < 0,0002$), toksičnost. Dvostruko je više pacijenata umrlo unutar 30 dana od zadnje doze lijeka u studiji u kabazitakselnoj skupini nego li u kontrolnoj skupini (kabazitaksel 5% vs mitoksantron 2%), od čega se 5% u kabazitakselnoj skupini i 1% u mitoksantronskoj skupini odnosilo na nuspojave. Autori studije se napomenuti da smanjena doza (20 mg/m^2 umjesto 25 mg/m^2) može smanjiti nuspojave, ali bi isto moglo ugroziti učinkovitost.

Ovaj lijek trebaju primjenjivati liječnici s iskustvom u zbrinjavanju neutropenije i sepse uz profilaktičku primjenu stimulirajućeg faktora kolonije granulocita u populaciji bolesnika s visokim rizikom.

Enzalutamid

Planirana preliminarna analiza AFFIRM studije objavljena je u 2012.. U ispitivanju je randomizirano 1199 bolesnika s metastatskim CRPC u omjeru 2/1 na enzalutamid ili placebo. Prema PCWG2 kriterijima, bolesnici su imali progresiju nakon liječenja docetakselom. Kortikosteroidi nisu bili obavezni, ali su mogli biti propisani, pa ih je primilo 30% ispitanika. Primarni cilj bilo je ukupno preživljavanje, OS, uz očekivanu korist u omjeru rizika, HR od 0,76 za enzalutamid. Nakon medijana praćenja od 14,4 mjeseca, medijan preživljavanja u skupini enzalutamida bio je 18,4 mjeseca u odnosu na 13,6 mjeseca u placebo skupini (HR: 0,63, $p < 0,001$). To je dovelo do preporuke da se studija zaustavi i učini nezastupljenom. Korist je opažena bez obzira na dob, osnovni intenzitet boli i vrstu progresije. Svi sekundarni ciljevi bili su u korist enzalutamida (PSA, odgovor mekog tkiva, kvaliteta života, vrijeme do PSA ili objektivna progresija): udio bolesnika sa smanjenjem razine PSA od 50% ili više (54% vs 2%, $P < 0,001$), stopa odgovora mekog tkiva (29% vs 4%, $P < 0,001$), stopa odgovora kvalitete života (43% vs 18%, $P < 0,001$), vrijeme do progresije PSA (8,3 vs 3,0 mjeseca; omjer rizika 0,25; $P < 0,001$), radiološko preživljavanje bez progresije bolesti (8,3 vs 2,9 mjeseca; omjer rizika, 0,40; $P < 0,001$), vrijeme do prvog događaja povezanog sa skeletom (16,7 naspram 13,3 mjeseci; omjer rizika 0,69; $P < 0,001$). Nije bila zabilježena razlika u odnosu na nuspojave zabilježene u 2 skupine, s nižom učestalosti nuspojava 3-4 stupnja u enzalutamidskoj skupini. Incidencija napadaja vrućine u enzalutamidskoj skupini bila je 0,6% u odnosu da nulu u placebo skupini, uglavnom zapažena u bolesnika s predisponirajućim uvjetima. Kao i danas, izbor između treće linije hormonske terapije (pomoću enzalutamida ili abiraterona) ili druge linije kemoterapije (kabazitaksel) ostaje nejasan, bez objave jasnih rezultata odlučivanja. Klinički/biološki faktori u vođenje odluke o liječenju se hitno očekuju. Optimalno sekvencioniranje lijekova trenutno nije poznato. Trošak svakog lijeka bit će veliki izazov za javno zdravstvo.

Liječenje abirateronom bolesti koja je progredirala nakon liječenja enzalutamidom

Abirateron acetat i enzalutamid poboljšavaju ishode u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate otpornim na kastraciju (mCRPC). Optimalno sekvencioniranje tih lijekova i unakrsna rezistencija nisu poznati.

Izvršen je multicentrični pregled bolesnika s mCRPC liječenih abirateron acetatom i prednizonom nakon progresije karcinoma na enzalutamidu. Primarni cilj bio je utvrditi odgovor abirateron acetata. Identificirano je trideset bolesnika iz četiri sjevernoamerička centra. Kod uvođenja abiraterona, srednja dob bila je 70 godina (56-84 godine); 70% je imalo ECOG status performansi 0-1; svi su prethodno liječeni docetakselom. Medijan trajanja liječenja prije enzalutamida bio je 41 tjedan (6-95 tjedana), a 70% (21 od 30) bolesnika je imalo pad PSA $\geq 30\%$. Medijan trajanja liječenja abirateron acetatom bio je 13 tjedana (1-52). Nisu bili opaženi objektivni radiološki odgovori. Medijan vrijeme do progresije za abirateron (PSA, objektivne ili simptomatske) bio je 15,4 tjedana [95% interval pouzdanosti (CI) 10,7-20,2]. Medijan preživljavanja bio je 50,1 tjedana (95% CI 28,3-72,0). Tri bolesnika liječena abirateronom su imala pad PSA $\geq 30\%$. Dva od tih bolesnika su imala progresiju PSA kao najbolji odgovor uz prethodnu terapiju enzalutamidom.

U ovoj studiji bolesnika čija je bolest progredirala nakon enzalutamida, liječenje abirateronom bilo je povezano sa skromnom stopom odgovora i kratkim trajanjem učinka. Primarna progresija na enzalutamidu ne može spriječiti odgovor na abirateron.

Liječenje enzalutamidom bolesti koja je progredirala nakon liječenja abirateronom-unakrsna rezistencija

Abirateron, inhibitor sinteze androgena, 2 godine se uspješno koristi u liječenju karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju (CRPC). Enzalutamid je druga generacija nesteroidnih antiandrogena koja je nedavno odobrena za istu indikaciju.

Donosimo rezultate prve studije za procjenu učinkovitosti enzalutamida nakon neuspjeha abiraterona.

Identificirano je trideset i pet bolesnika koji su dobili sekvencijalnu terapiju abirateronom nakon enzalutamida. Svi su bolesnici prethodno liječeni kemoterapijom docetakselom, a nisu dobivali ketokonazol.

Promjene prostata-specifičnog antigena (PSA) bile su korištene za određivanje učinka enzalutamida kod bolesnika koji su ranije liječeni abirateronom.

Medijan trajanja liječenja abirateronom bio je 9,0 mj (raspon: 2,0 do 19,0 mj.). Od 35 bolesnika, u njih 16 (45,7%) ostvaren je > 50% pad PSA, a njih 14 (40%) je imalo porast PSA kao najbolji odgovor. Medijan trajanja naknadnog liječenja enzalutamidom bio je 4,9 mj. (Kaplan-Meier procjena; 95% interval pouzdanosti [CI], 2,4-7,4). U sedam od 16 CRPC bolesnika koji su bili početno osjetljivi na abirateron (abirateron senzitivni), (43,8%) i u 3 od 19 bolesnika koji su početno bili abirateron neosjetljivi (15,8%), pokazan je > 50% pad PSA nakon enzalutamida. Od 35 bolesnika, 17 (48,6%) je bilo primarno enzalutamid rezistentno i pokazan je rast PSA kao najbolji odgovor. Medijan vremena do progresije bio je 4,0 mj. (95% CI, 2,0 do 6,0) za 18 od 35 bolesnika s najmanje jednim padom vrijednosti PSA za vrijeme terapije enzalutamidom (51,4%). Od 17 bolesnika koji su bili procjenjeni radiološki, samo 1 (2,9%), postiglo je potvrđen parcijalni odgovor. Mala veličina uzorka bila je veliko ograničenje.

Liječenje enzalutamidom postiže samo skromnu stopu odgovora u bolesnika čija je bolest napredovala nakon abiraterona. Iako je unakrsna rezistencija između abiraterona i enzalutamida uobičajena pojava, to nije bilo neminovno, i u malog, ali značajnog broja bolesnika je pokazana značajna korist od sekvencijalnog liječenja.

Unakrsna rezistencija između taksana(docetaksel i kabazitaksel) i novim hormonskih lijekova, abiraterona i enzalutamida

Mogućnosti za liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate otpornim na kastraciju(mCRPC) proširile su se u posljednjih nekoliko godina uvođenjem kabazitaksela, abiraterona i enzalutamida. S dostupnošću novih sustavnih terapija, optimalan slijed ovih lijekova u mCRPC postaje sve važniji. Kao što je nedavno prikazano, bolesnici koji su prethodno bili liječeni abirateronom pokazali su slab odgovor na docetaksel, sugerirajući kliničku unakrsnu rezistenciju. U ovom istraživanju ispitana je unakrsna rezistencija između taksana(docetaksel i kabazitaksel) i novim hormonskih lijekova, abiraterona i enzalutamida. Kao potencijalni mehanizam unakrsne rezistencije, ispitan je učinak nuklearne translokacije ovih lijekova na androgeni receptor(AR).

Kako bi se identificirala unakrsna rezistencija, utvrđeni su učinci docetaksela, kabazitaksela, abiraterona i enzalutamida na preživljavanje stanica u staničnim linijama karcinom prostate sa stečenom rezistencijom na abirateron i enzalutamid. Time-lapse(tzv. ubrzano snimanje) konfokalna mikroskopija je korištena za proučavanje dinamike nuklearne translokacije AR.

Uočena je oslabljena učinkovitost docetaksela, a kabazitaksela i enzalutamida u abirateron-

rezistentnoj staničnoj liniji u odnosu na stanične linije koje nisu otporne, pružajući dokaz za in vitro unakrsnu rezistenciju. Smanjena djelotvornost docetaksela, kabazitaksela i abiraterona opažena je u staničnoj liniji rezistentnoj na enzalutamid. Nadalje, docetaksel i kabazitaksel inhibiraju nuklearnu translokaciju AR koji je također promatrana za abirateron i enzalutamid.

Zaključno, pronađen je značajan pretklinički dokaz za unakrsne rezistencije između taksana docetaksela i kabazitaksela i lijekova koji imaju za cilj AR - abirateron i enzalutamid. Budući da svi ovi lijekovi interferiraju s AR-signalizacijom, to snažno ukazuje na zajednički mehanizam djelovanja, a time i potencijalni mehanizam za unakrsnu rezistenciju u mCRPC.

TROPIC, COU-AA-301 i AFFIRM ispitivanja su potvrdila značajna poboljšanja u ukupnom preživljavanju, OS, u bolesnika s mCRPC-om u okruženju druge linije liječenja. Pacijenti sada imaju nekoliko mogućnosti liječenja nakon docetaksela, uključujući tri lijeka ocijenjena u tim ispitivanjima (kabazitaksel, abirateron acetat i enzalutamid). Oni predstavljaju značajan napredak i promijenili su standard skrbi. U nedostatku podataka o redoslijedu primjene, liječnici na temelju postojećih dokaza trebaju odlučiti koje terapije će koristiti. Razlike u dizajnu studija čine teškim usporedbe između studija.

Dakako, detaljnije informacije o bolesnikovim osnovnim karakteristikama i karakteristikama bolesti, zajedno s dodatnim studijama redoslijeda, mogu dopustiti liječnicima identificiranje specifične populacije koja će imati najviše koristi od različitih lijekova. Na primjer, kod pacijenata koji nisu prethodno liječeni docetakselom, nekoliko lijekova je pokazalo aktivnost, uključujući abirateron, enzalutamid i radij- 223. Ti lijekovi mogu biti izborom za kemoterapiju i u pacijenata s asimptomatskom bolešću i u bolesnika s predisponirajućim faktorima za slabu podnošljivosti kemoterapije.

S druge strane, za pacijente s brzo progredirajućom bolesti ili visceralnim metastazama ili bolesnike sa slabim odgovorom na početnu terapiju deprivacijom androgena, upotreba kemoterapije može biti izbor. Studija koja istražuje upotrebu kabazitaksela u okruženju prve linije liječenja je u tijeku. Za pacijente koji su primili prethodnu terapiju docetakselom, odobreni izbor uključuje abirateron, kabazitaksel, enzalutamid i radij-223. U nedostatku robustnih podataka o sekvenciranju i smjernica za liječenje, izbor liječenja može biti vođen dostupnošću lijeka zajedno s liječnikovim iskustvom. Osim toga, trebaju biti procijenjena obilježja bolesnika poput statusa performansi i odgovora na lijek te iskustva s toksičnošću u prijašnjim liječenjima. U svim postavkama liječenja, razumno je da bolesnici kod kojih postoji rizik od specifičnih nuspojava trebaju izbjegavati određene lijekove; na primjer, pacijenti koji imaju rizik od napadaja mogu biti bolje prilagođeni na kabazitaksel ili abirateron acetat, nego li na enzalutamid.

Kako su bolesnici s mCRPC heterogena populacija, a bolest je vrlo dinamična, može biti potreban adaptivni pristup. Sustavno liječenje karcinoma prostate se ubrzano mijenja i nova liječenja su već poboljšala ishode u muškarca s mCRPC. Potrebne su dodatne studije za optimizaciju korištenja tih lijekova kroz identificiranje onih bolesnika kojima najviše koriste i otkrivanje najboljeg načina njihovog davanja, bilo u kombinaciji ili kao uzastopnih pojedinačnih lijekova. Razmatranje optimalnih strategija sekvenciranja je važno kako bi se povećalo korištenje raspoloživih terapija. Konkretno, prebacivanje na slijedeće liječenje rano nakon progresije bolesti je važno u optimiziranju bolesnikovog benefita iz svih odgovarajućih terapijskih mogućnosti.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Abirateron

Prema procjeni IQWiG-a, dossier tvrtke podnosioca za taj lijek ne sadži procjenjive podatke o kvaliteti života povezanoj sa zdravljem. Dodana korist abiraterona u usporedbi s pozornim motrenjem, uz istovremeno održavanje konvencionalnom ADT nije dokazana za ishod sa zdravljem povezanu kvalitetu života. Ova procjena odstupa od one tvrtkine, koja iznosi "dokaz" o dodanoj koristi kako za bolesnika u skupini s povoljnom prognozom, tako i za bolesnike u skupini s nepovoljnom prognozom.

5. Troškovi i ekonomske analize

5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis, BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutačno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

ICER = -----

Ishod (učinak) intervencije 1 - ishod intervencije 2

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (*ICER*) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim *ICER*-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata *CEA* koriste tzv. granicu isplativosti. U pkarcinomtičnom smislu, *ICER* se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

Ishod intervencije 1 - ishod intervencije 2

gdje *v* označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

trošak intervencije 1 – trošak intervencije 2

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

QALY 1 - QALY 2

5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza(98-119)

Abirateron acetat

Nacionalni centar za farmakoekonomiku (engl. National Centre for Pharmacoeconomic, NCPE) Irske je u ožujku 2014. godine evaluirao ekonomski dossier proizvođača kako bi utvrdio ekonomsku učinkovitost abirateron acetata (Zytiga) u liječenju mCRPC-a bolesnika koji su asimptomatski ili imaju blage simptome nakon neuspjeha terapije deprivacijom androgena a kojima kemoterapija još nije klinički indicirana.

Procjena je podnesena u rujnu 2013. godine; trošak i konsekvence su diskontirani na 4% godišnje. U originalnom podnesu tvrtke su bazični ICER-i (abirateron acetat (+ prednizolon) vs prednizolon (+ placebo)) bili 133594/LYG (inkrementalni troškovi = 80620; inkrementalni LYG = 0,60) i 156513/QALY (inkrementalni QALY = 0,52).

Analiza je pretpostavila da bolesnici neće dobiti aktivno liječenje nakon docetaksela. Također je bila uključila troškove granulocitnog kolonija stimulirajućeg faktora (G-CSF) za liječenje febrilne neutropenije. Prikazan je revidirani bazični slučaj, zatražen od NCPE, koji je bio uključio liječenje kabazitakselom (u obje skupine) nakon docetaksela i profilaktičku primjenu G-CSF-a u 30% pacijenata (bez G-CSF-a za liječenje utvrđene febrilne neutropenije). Dobiveni ICER-i bili su 151518/LYG (inkrementalni troškovi = 85466; inkrementalni LYG = 0,56) i 171384/QALY (inkrementalni QALY = 0,50).

Grupa za pregled je bila uvjerena da je za ove ICER-e više vjerojatno da odražavaju troškovnu učinkovitost abirateron acetata za tu indikaciju. Međutim, za ovu analizu, u odsutnosti neizravne usporedbe ili meta-analize, pretpostavlja se da su ishodi za PFS i OS za kabazitaksel i abirateron

acetat u fazi liječenja nakon docetaksela, isti. Takav pristup uvodi neke nesigurnosti u procjenu. Napomenuto je da ova ekonomska ocjena pretpostavlja prvu liniju AAP(abiraterone acetat plus prednizolon)stope sukladnosti od 98%; usklađenost u stvarnom svijetu će vjerojatno biti niža. Rezultati modela su osjetljivi na promjene niza parametara, poglavito vrijednosti korisnosti (koje su nesigurne), parametar ekstrapolacije podataka o trajanju liječenja (koji je nesiguran) i model horizonta vremena. ICER se povećava kada se primjeni 5% diskontna stopa (za troškove i posljedice). Probabilistička analiza je provedena na modelu izvornog podneska proizvođača (bazični ICER =156513/QALY), stoga je vjerojatno da će biti konzervativna. To znači da postoji vjerojatnost od 0% da abirateron acetat (+ prednizolon) bude troškovno učinkovit kod granice isplativosti od 105000/QALY.

Grupa za pregled je zaključila da, uz trenutnu cijenu, abirateron acetat (+ prednizolon) nije troškovno učinkovito liječenje za mCRPC bolesnika koji su asimptomatski ili blago simptomatski nakon neuspjeha terapije deprivacijom androgena a za koje kemoterapija još nije klinički indicirana.

Prema Ludwig Boltzmann Institutu, Austrija, iz 2011.g., nije bilo dostupne procjene troškova za lijek Zytiga u Austriji, ali nađena je neka naznaka da je jedna bočica koja sadrži 120 tableta od 250 mg AA prodana za \$ 5000 (≈ € 3500) u SAD-u , što će također biti mjesečni trošak liječenja. Kako je prosječno trajanje liječenja u ispitivanju faze III bilo 8 mjeseci, a jedan ciklus je trajao 28 dana, ukupni troškovi liječenja za AA su stoga procijenjeni na 28000 €.

U Njemačkoj je ljekarnička maloprodajna cijena za lijek Zytiga (N2 paket) 5445 €, što službeno može dovesti do oko 5000 €. S obzirom na činjenicu da se 1000 mg AA primjenjuje dnevno, N2 paket (npr. prosječna veličina paketa), koji sadrži 120 tableta od 250 mg AA, obuhvaća tretman za mjesec dana. Kako je prosječno trajanje liječenja u fazi III pivotalnog ispitivanja bilo 8 mjeseci, ukupni troškovi liječenja za AA su procijenjeni na 40000 €.

U Kanadi, prema dostavljenom cjeniku abirateron acetat košta 28,33 dolara za tabletu od 250 mg. U preporučenoj dozi od 1000 mg dnevno, prosječna cijena po danu u 28 dana trajanja liječenja abirateron acetatom je 113 dolara, a prosječna cijena 28-dnevnog liječenja je 3173 \$.

Najbolja procjena Economic Guidance Panel-a (EGP) je inkrementalni omjer troškovne učinkovitosti od 128.197 \$ po QALY-u (ΔC 44.844 \$, a ΔE 0,3498 QALY) kada se abirateron + prednizon uspoređuju samo s prednizonom. Međutim, s obzirom na inherentne nesigurnosti u pravu korist u ukupnom preživljavanju, postoji ograničeno povjerenje u tu 'najbolju' procjenu i uvjerljivi raspon inkrementalnog omjera troškovne učinkovitosti može biti visok kao \$ 258.428 po QALY (44,642 ΔC \$ i ΔE 0,1727 QALY). EGP temelji ove procjene na modelu podnesenom od strane tvrtke Janssen Inc. i reanalizi provedenoj od strane Panela.

Procjene EGP-a bile su u rasponu od \$ 104198/QALY (niži 95% CI) do 258428 \$/QALY korištenjem donjeg i gornjeg 95% CI na ukupno preživljavanje i PFS, tijekom i nakon razdoblja ispitivanja. Ovisno o istinskoj učinkovitosti abiraterona na ukupno preživljavanje i PFS, procjena troškovne učinkovitosti može se nalaziti unutar tog raspona. Međutim, najbolje procjene EGP-a su usmjerene na uvjerljiviji gornji kraj raspona (128 \$, 197 / QALY na 258, 428 / QALY).

Bazični slučaj proizvođača pretpostavlja razliku u ukupnom preživljavanju pomoću točaka procjene iz ispitivanja koje nisu dosegle unaprijed određenu razinu statističke značajnosti. Iako je ova procjena 'najbolja' procjena, vrlo je nesigurna. EGP smatra da pCODR CGP(pan-Canadian Oncology Drug Review Clinical Guidance Panel) prihvaća da postoji neto ukupna klinička korist abiraterona na temelju rezultata studija COU-AA-302 (unatoč tome što ukupno preživljavanje nije postiglo unaprijed

određenu razinu statističke značajnosti), ali je prava magnituda te razlike iz dostupnih podataka nesigurna. Kao takvo, dok podneseni referentni slučaj koristi točake procjene iz ispitivanja (ICUR = 128.197 \$ po QALY (44,844 ΔC \$ i ΔE 0,3498 QALY) nije nerazumno i odražava neto korist opaženu u studiji, ali ne obuhvaća inherentnu nesigurnost u oba, kratkoročnom i dugoročnom inkrementalnom preživljavanju. Ukoliko je to preživljavanje manje no što se pretpostavlja u bazičnom slučaju proizvođača, odnosno korist preživljavanja slabi s vremenom, ICUR će biti > 175K po QALY. Prema ekonomskoj analizi koju je podnio Janssen Inc. kada se abirateron + prednizon uspoređuje sa samim prednizonom:

- dodatni troškovi abirateron + prednizonom su 44.844 \$ (ΔC). Troškovi uzeti u obzir u analizi uključuju troškove lijeka, zakazane troškove praćenja bolesti, troškove nuspojava i naknadne troškove liječenja.
- dodatni klinički učinak abiraterona + prednizon je 0,3405 postignute godine života (LYG) ili 0,3498 kvaliteti prilagođene godine života (QALY) (ΔE). Klinički učinak uzeti u obzir u analizi temelji se na ukupnom preživljavanju i preživljavanju bez progresije bolesti.

Dakle, podnositelj procjenjuje da inkrementalni omjer isplativosti (ΔC/ΔE) 131,688 \$ po LYG ili 128.197 \$ po postignutom QALY-u.

Kabazitaksel

Sažetak usporedih dokaza zdravstvene ekonomike Scottish Medicines Consortium-a (SMC)

Tvrtka podnositelj je osigurala troškove usporedbe troškovne učinkovitosti kabazitaksela s mitoksantronom u muškaraca s mCRPC. Bazični slučaj analize koristi podatke od podskupine populacije TROPIC studije koja se odnosi samo na pacijente europskih centara sa statusom ECOG performansi od 0 ili 1 i koji su dobili najmanje 225 mg/m² docetaksela kao liječenja prve linije. Korišteni su podaci za OS i PFS iz glavnog kliničkog ispitivanja i ekstrapolirani u životni ciklus bolesnika korištenjem Weibullove i log-normalne metode. U ekonomskom modelu, Kaplan-Meier plotovi su bili korišteni kada su dostupni sa ekstrapoliranom krivuljom dodanom na rep ove distribucije. Vrijednosti korisnosti su bile preuzete iz raznih izvora, uključujući prethodno objavljene istraživačke studije i rane podatke iz proširenog pristupnog programa. Klinički podaci su korišteni u životnom ciklusu Markovog modela procesa bolesti. Podaci iz korištenih resursa uključuju troškove lijekova, pred-lijeckove, popratne lijekove, primjenu i liječenje nuspojava. Trenutni troškovi zbrinjavanja karcinoma prostate također su bili uključeni. Doze lijekova su se temeljile na glavnoj kliničkoj studiji. Podaci o korištenju drugih resursa, kao što su prijemi u bolnicu, uzeti su iz revizije provedene u pet britanskih centara za karcinom. Gdje je bilo potrebno, to je nadopunjeno savjetima UK kliničara. Bazični slučaj neto cijene po postignutoj kvaliteti prilagođenoj godini života (QALY) procjenjen je na 76670 £. Analiza osjetljivosti identificirala je nekoliko scenarija u kojima je cijena po QALY-u pala ispod 70.000 £; ovo je opaženo samo za smanjenje troškova lijekova, povećanje od 20% u vrijednosti korisnosti i ponovnom korištenju svih bočica lijeka. Od toga, samo promjene u troškovima lijekova uzimaju trošak po QALY-u ispod 50000 £. Korištenje cijele glavne kliničke studije radije nego li podgrupe rezultiralo je u troškovima po QALY-u od £ 90k. Smanjenje vrijednosti korisnosti za stanja prije i poslije-progresije povećava troškove po QALY-u na £ 91k. Kada se ekonomski model temeljio samo na ugrađenim krivuljama preživljavanja a ne na Kaplan-Meier-u, cijena po QALY-u porasla je na £ 85k. Korištenje treće linije kemoterapije, korištenje GCSF-a, preusmjeravanje na mišljenje stručnjaka

Velike Britanije i vremenski horizont od 5 godina ili iznad toga napravilo je vrlo malu razliku u cijeni po QALY-u. Glavni problem bila je cijena po QALY-u iznad normalno prihvaćenog raspona.

Ostala pitanja uključuju sljedeće:

- Klinički podaci o učinkovitosti došli su iz post-hoc podskupina kliničkog ispitivanja.
- Vrijednosti korisnosti koje se koriste su bile visoke i čini se da ne pokazuju smanjenje u usporedbi s populacijskom normom za muškarce u dobi za karcinom prostate i samo su unijele njihovih posljednje godine života.
- SMC klinički eksperti su sugerirali da ponovljeno liječenje docetakselom može također biti prikladan komparator.

S obzirom na ta pitanja, i unatoč razmatranju modifikatora, ekonomski slučaj nije bio prikazan.

Trošak relevantnih komparatora

Lijek	Režim doziranja	Koštanje po ciklusu (£)	Koštanje po liječenju (£)
Kabazitaksel +prednizolon	25mg/m ² intravenska infuzija kroz 60 minuta min/svaka 3 tj. Prednizolon 10mg oralno 1x dnevno	3698	36975
Docetaksel+prednizolon	75mg/m ² i intravenska infuzija kroz 60 minuta min/svaka 3 tj. Prednizolon 5mg oralno 2x dnevno	966	9662
Mitoksantron +prednizolon	12mg/m ² intravenska infuzija kroz 15-30 minuta min/svaka 3 tj. Prednizolon 10mg oralno 1x dnevno	154	1539

Kabazitaksel nije preporučan od strane SMC-a za korištenje u nacionalnom servisu jer kompanija nije dokazala isplativost troškova liječenja u odnosu na benefit za zdravlje.

Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (NICE) je pozvao proizvođača kabazitaksela (Jevtana[®], Sanofi-Aventis, Velika Britanija) da dostavi dokaze o njegovoj kliničkoj i isplativosti za drugu liniju liječenja mCRPC-a. School of Health and Related Research Technology Appraisal Group (SchARR-TAG) na Sveučilištu u Sheffieldu je djelovala kao nezavisni recenzent, Evidence Review Group (ERG).

Na temelju podneska proizvođača NICE-u, ERG je proizveo kritički osvrt dokaza za kliničku i isplativost tehnologije.

Klinički dokaz je izveden iz multinacionalnog randomiziranog otvorenog ispitivanja faze III kabazitaksel plus prednizon ili prednizolon muškaraca s mCRPC koji je progredirao tijekom ili nakon liječenja docetakselom. Komparator je bio mitoksantron plus prednizonom ili prednizolon. Korištenje kabazitaksela je bilo povezano sa statistički značajnim poboljšanjem u ukupnom preživljavanju, medijan preživljavanja bez progresije bolesti i vremenu do progresije tumora. Međutim, to je također bio povezano s povećanom incidencijom nuspojava poput neutropenije. Podaci o korisnosti su se temeljili na privremenim rezultatima programa ranog pristupa za kabazitaksel. Podaci su bili dostupni samo od malog broja bolesnika sa stabilnom bolesti, što je rezultiralo u velikoj nesigurnosti u odnosu na učinak kabazitaksela na kvalitetu života. Za njihovu ekonomsku evaluaciju, proizvođač je bio procjenio da je upotreba kabazitaksela bila povezana s inkrementalnim troškom od £ 74,908 po postignutom QALY-u. Međutim, ERG se nije složio s proizvođačem u dvije ključne metodološke točke. Prva je bila po pitanju modeliranja i ekstrapolacije preživljavanja; Druga je bila po pitanju izbora populacije bolesnika. ERG je izmijenio procjenu proizvođača uzevši u obzir ove dvije točke neslaganja. Dobiveni trošak po postignutom QALY-u bio je 82950 £. NICE Appraisal Committee je uvjeren da je

analiza koju je predstavio ERG vjerojatnija i da će trošak po QALY-u biti podcijenjen. Oni su zaključili da, iako je dokazana klinička učinkovitost kabazitaksela, nije vjerojatno da će on predstavljati troškovno učinkovito korištenje National Health Service izvora i stoga njegovu upotrebu ne može preporučiti.

Enzalutamid

Sažetak rezultata

Glede rezultata je Economic Guidance Panel-a Kanade(EGP) bio usmjeren na dva glavna komparatora(best supportive care, BSC i abirateron).

Ekonomska evaluacija enzalutamida odnosu na BSC

EGP-ova najbolja procjena inkrementalnog omjera troškovne učinkovitosti je 115.345 \$ po postignutom dodatnom QALY-u vs BSC. Dodatni klinički učinak enzalutamida je 0.291 QALYs i dodatni troškovi su 33.608 \$. EGP je temeljio ove procjene na modelu podnesenom od tvrtke Astellas Pharma Canada i re-analizama provedenih od strane EGP-a. Klinički učinci su se temeljili na podacima na razini bolesnika dobivenih iz AFFIRM ispitivanja, koji su uspoređivali enzalutamid s placebo, gdje je BSC predstavljao placebo skupinu u ispitivanju. Bilo koja reanaliza izvršena samo od EGP-a rezultirala je minornim povećanjem ICER-a u usporedbi s ICER-om procjenjenim od proizvođača.

Prema ekonomskoj analizi koja je podnijela Astellas Pharma Canada, kada je enzalutamid uspoređen s BSC:

- inkrementalni trošak enzalutamida je 33608 \$
- inkrementalni QALY benefit enzalutamida je 0,306.

Model proizvođača procjenjuje da je omjer inkrementalne troškovne isplativosti ($\Delta C/\Delta E$) bio 109 667 \$ po dodatnom postignutom QALY-u za enzalutamid vs BSC.

Ekonomska evaluacija enzalutamida u odnosu na abirateron

Za analizu usporedbe s abirateronom, postojale su brojne pretpostavke da, kada se ispitivao, to nije bilo utemeljeno na materijalnim dokazima i da se enzalutamidu davala prednost. To je uključivalo korištenje podataka o ukupnom preživljavanju za abirateron, čime su se kršile ključne statističke pretpostavke, procjena korisnosti za abirateron koje su bile nedokazane, i manjkavu neizravnu usporedbu za koju su bili dostupni ograničeni podaci. Dakle, postojala je velika nesigurnost u mnogim parametrima modela, što je rezultiralo u nestabilnoj procjeni ICER-a. Proizvođačeve procjene ICER-a su vjerojatno na donjem kraju raspona mogućih procjena ICER-a, a procjene EGP-a su u sredina raspona, uz puno veće mogućice ICER-e.

EGP-ova najbolja procjena inkrementalnog omjera isplativosti je 117913 \$ po postignutom dodatnom QALY-u u odnosu na abirateron. Dodatni trošak enzalutamida je 5424 dolara i dodatni klinički učinak enzalutamida je 0,046. Klinički učinci su se temeljili na neobjavljenoj neizravnoj usporedbi koje je provela Astellas Pharma Canada, što je bilo izloženo pCODR-ovom Clinical Guidance Report-u. Međutim, na temelju nesigurnosti u mnogim ulazima modela, ova procjena je nestabilna i može vjerojatno biti mnogo veća od 117913 \$ po QALY-u.

EGP temelji ove procjene na modelu podnesenom od strane tvrtke Astellas Pharma Canada i reanalizi provedenoj od strane EGP-a

Reanaliza koju je proveo EGP korištenjem podneska modela proizvođača pokazuje da:

o Ukoliko se omjer rizika za ukupno preživljavanje (OS) u skupini abiraterona od 0,74 u 0,65, inkrementalni trošak enzalutamida je 3771 dolara i inkrementalni QALY benefit enzalutamida je 0,061 što povećava procijenjeni ICER enzalutamid vs abirateron na 61332 \$ po QALY-u.

Omjer rizika od 0,74, koji je korišten u bazičnom slučaju, čini se da je bio temeljen na analizi u kojoj je povrijeđena pretpostavka o proporcionalnim rizicima, dok se procjena od 0,65 čini više valjanom i vrijeme praćenja je bilo više usporedivo s procjenom ukupnog preživljavanja za enzalutamide.

o Ukoliko se pretpostavi isti dobitak (0,04) za enzalutamid i abirateron, (u bazičnom slučaju, proizvođač je koristio 0,06 za enzalutamid i 0,04 za abirateron) inkrementalni trošak enzalutamida je 5420 dolara, a QALY korist enzalutamida je 0,113 što povećava procijenjeni ICER enzalutamida vs abirateron na 48020 \$ po QALY-u.

o Ukoliko se pretpostavi isti trošak laboratorijskih testova potreban za praćenje skupine abiraterona (krvna slika i funkcijski testovi jetre, za koje se trenutno procjenjuje da se obavljaju jednom tjedno u bazičnom modelu) kao i za druge skupine (mjesečno), inkrementalni trošak enzalutamida je 5739 dolara i inkrementalni QALY benefit enzalutamida je 0,128 što povećava procijenjeni ICER enzalutamida vs abirateron na 44820 \$ po QALY-u.

O Ukoliko se pretpostavi da su troškovi aktivnog liječenja nakon progresije za abirateron i enzalutamid isti, inkrementalni trošak enzalutamida je 6754 dolara i inkrementalni QALY benefit enzalutamida je 0,128 što povećava procijenjeni ICER enzalutamida vs abirateron na 52745 \$ po dodatnom QALY-u.

o Ukoliko se pretpostavi da su troškovi abiraterona 11333 dolara po danu (kao što je izvješteno od strane proizvođača), onda je inkrementalni trošak enzalutamida 5424 dolara i inkrementalni QALY benefit enzalutamida je 0,046, preračunati ICER za model (koji uključuje sve ostale promjene parametara gore opisane) je \$ 117 913.

Prema ekonomskoj analizi koju je podnijela Astellas Pharma Canada, kada se enzalutamid usporedi s abirateronom:

- Inkrementalni trošak liječenja enzalutamidom je 5419 dolara
- Inkrementalni QALY benefit enzalutamida je 0,128

Kao takav, model proizvođača procjenjuje da inkrementalni omjer isplativosti ($\Delta C / \Delta E$) bio 42325 \$ po postignutom dodatnom QALY-u za enzalutamid vs abirateron.

Ekonomska evaluacija enzalutamida u odnosu na kabazitaksel

Iako EGP nije učinio cijelovitu reanalizu procjena za kabazitaksel, te procjene imaju višu valjanost nego su li procjena za abirateron jer je u modelu za kabazitaksel dano manje pretpostavki nego li za abirateron (npr. pretpostavka proporcionalnih rizika pretpostavke nije povrijeđena, procjene korisnosti su valjane). Međutim, procjene za kabazitaksel se još uvijek temelje na indirektnoj usporedbi za koju su identificirana brojna ograničenja kao što je navedeno u pCODR Clinical Guidance Report-u. Osim toga, indirektna usporedba donosi ograničene detalje o usporedbi između enzalutamida i kabazitaksela, fokusirajući se prvenstveno na usporedbu s abirateronom.

Prema ekonomskoj analizi koju je podnijela Astellas Pharma Canada, kada se enzalutamid usporedbi s kabazitakselom:

- Inkrementalni trošak liječenja enzalutamidom je 6782 dolara
- Inkrementalni QALY benefit enzalutamida je 0,157.

Enzalutamid

Prema Ludwig Boltzmann Institutu, Austrija, iz 2011.g., nije bilo procjene troškova dostupne za Austriju. Troškovi za liječenje za mjesec dana lijekom Xtandi® u SAD-u se procjenjuju na 7450 dolara što je prosjek od 59600 \$ po pacijentu (pod pretpostavkom medijana od osam ciklusa primjene).

5.3. Hrvatska

Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti.

Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

6. Organizacijski, legalni i etički aspekti

6.1. Organizacijski aspekti

6.1.1. Smjernice i preporuke profesionalnih stručnih društava (44-60)

Radi lakšeg praćenja preporuka stručnih i profesionalnih društava, u Dodatku I se nalaze osnovni pojmovi o lijekovima koji se, osim spomenutih pod 2.1.5., primjenjuju u liječenju samog karcinoma kao i u liječenju bolnih koštanih metastaza.

6.1.1.1. Smjernice European Society for Medical Oncology ESMO Guidelines Working Group Metastatska bolesti

Preporuka	Razina dokaza	Stupanj preporuke
• Razmatrajući moguću minimalnu korist u preživljavanju, zajedno s troškovima i toksičnošću dodatnih antiandrogena, prva linija hormonskog liječenja metastatskog karcinoma prostate treba se temeljiti samo na kemijskoj ili kirurškoj kastraciji.	I	B
• Kod bolesnika koji razviju karcinom prostate otporan na kastraciju(mCRPC) treba nastaviti androgenu supresiju i razmotriti daljnje hormonske terapije; kemoterapija može biti izbor u onih s lošim početnim hormonskim odgovorom ili teškim simptomima. U bolesnika čija bolest napreduje nakon docetaksela, treba razmotriti liječenje abirateronom ili enzalutamidom, ukoliko nisu ranije korišteni.	II	A
• Za simptomatičnu, na kastraciju otpornu bolest treba razmotriti korištenje docetaksela u 3-tjednoj shemi.	I	A
• Kabazitaksel je učinkovitiji od mitoksantrona u bolesnika koji su prethodno liječeni docetakselom.	I	B
• Radioterapija vanjskim snopom treba biti ponuđena bolesnicima s umjerenim brojem bolnih metastaza u kostima (1 × 8 Gy ima jednaku učinkovitost u smanjuju boli kao multifrakcijska shema).	I	A
• Kod bolesnika s bolnim metastazama na kostima treba razmotriti ciljanu terapiju kostiju s jednim od beta emitirajućih radionuklida.	II	B
• U bolesnika s koštanim metastazama CRPC-a s visokim rizikom za klinički relevantne događaje povezane s kostima, engl. skeletal-related events, SREs, može se preporučiti denosumab ili zoledronična kiselina, a velikim je ispitivanjem otkriveno da denosumab odgađa SRE dulje od zoledronske kiseline. S niti jednim od tih lijekova nije pokazano produženje preživljavanja.	I	B
• Kod muškaraca s CRPC s vertebralnim metastazama i boli u leđima treba razmotriti magnetsku rezonanciju(MR) kralježnice u svrhu otkrivanja subkliničke kompresije leđne moždine.	III	B

ili pojednostavljeno

Prva linija hormonskog liječenja mCRPC	kemijska ili kirurška kastracija	IB
mCRPC	androgena supresija daljnje hormonske terapije?	IIA
Kemoterapija (loš početni hormonski odgovor ili teški simptomi)	docetaksel u 3 tj.shemi	IA
Progresija nakon docetaksela	abirateron ili enzalutamid (ukoliko nisu ranije korišteni)	IIA
	kabazitaksel bolji od mitoksantrona	IB

Metastaze – kosti		
Umjereni broj bolnih metastaza u kostima	radioterapija vanjskim snopom	IA
Bolne metastaze u kostima	beta emitirajućih radionuklida	IIB
Koštane metastaze s visokim rizikom za SRE	denosumab ili zoledronična kiselina	IB
Vertebralne metastaze i bol u leđima	MR kralješnice	III B

6.1.1.2. Kliničke smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka prostate hrvatskoga onkološkog društva i hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora 2013.g. Preporučeno liječenje karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju (povrat bolesti ili M1)

U bolesnika s metastatskom bolesti indicirana je:

I. linija terapije:
<ul style="list-style-type: none"> • u simptomatskih bolesnika, posebice s jače izraženim simptomima te u asimptomatskih bolesnika s visceralnim presadnicama valja primijeniti docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;
<ul style="list-style-type: none"> • u asimptomatskih bolesnika, u bolesnika s blažim simptomima ili onih koji nisu primjereni za kemoterapiju valja primijeniti abirateron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;
<ul style="list-style-type: none"> • ako abirateron nije raspoloživ, u asimptomatskih bolesnika bez visceralnih presadnica ili u bolesnika koji nisu primjereni za kemoterapiju valja razmotriti nastavak hormonske terapije: zamjena antiandrogena, primjena antiandrogena u visokoj dozi (bikalutamid 150 mg), primjena estramustin-fosfata, primjena prednizona.
II linija terapije:
<ul style="list-style-type: none"> • nakon terapije docetakselom:
<ul style="list-style-type: none"> • u bolesnika koji su odgovorili na docetaksel i u kojih je progresija nastupila duže od 6 mjeseci nakon terapije docetakselom ponovno primijeniti docetaksel i prednizon uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;
<ul style="list-style-type: none"> • abirateron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;
<ul style="list-style-type: none"> • enzalutamid do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca temeljena na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;
<ul style="list-style-type: none"> • kabazitaksel do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;
<ul style="list-style-type: none"> • radij-223 u bolesnika sa simptomatskim koštanim metastazama; međutim, radij-223 ne preporučuje se kod bolesnika koji uz koštane imaju i visceralne metastaze ili ako se pacijentu reintroducira terapija docetakselom ili druga spasonosna kemoterapija; kliničari moraju pratiti upute o hematološkoj evaluaciji prije svake iv. aplikacije lijeka;
<ul style="list-style-type: none"> • ako abirateron ili enzalutamid ili kabazitaksel ili radij-223 nisu raspoloživi, valja primijeniti mitoksantron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;

<ul style="list-style-type: none"> • ako abirateron ili enzalutamid ili radij-223 ili kabazitaksel nisu raspoloživi, a mitoksantron je kontraindiciran te u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina manji od 50 mL/min), valja primijeniti karboplatinu do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;
<ul style="list-style-type: none"> • u bolesnika koji nisu primjereni za kemoterapiju valja razmotriti nastavak hormonske terapije: zamjena antiandrogena, primjena antiandrogena u visokoj dozi (bikalutamid 150 mg), primjena estramustin-fosfata, primjena prednizona.
<ul style="list-style-type: none"> • nakon terapije abirateronom: docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru.
<ul style="list-style-type: none"> • nakon terapije docetakselom: kabazitaksel do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;
<ul style="list-style-type: none"> • ako kabazitaksel nije raspoloživ, valja primijeniti mitoksantron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;
<ul style="list-style-type: none"> • ako kabazitaksel nije raspoloživ, a mitoksantron je kontraindiciran, valja primijeniti karboplatinu do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;
<ul style="list-style-type: none"> • u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina manji od 50 mL/min) valja primijeniti karboplatinu do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru.
<p>U bolesnika s koštanim presadnicama, klirensom kreatinina višim od 30 mL/min i bez hipokalcemije valja uvesti zolendronat. Uz zolendronat potrebno je propisati vitamin D i pripravke kalcija.</p>
<p>Palijativna radioterapija:</p> <ul style="list-style-type: none"> -u bolesnika s bolnim koštanim presadnicama jednokratno 8 Gy; -u bolesnika s moždanim presadnicama 20 Gy u 5 frakcija; zračenje cijelog mozga bez prethodnoga kirurškog odstranjenja presadnice ili uza nj; -palijativna radioterapija lokalno uznapredovale simptomatske bolesti, 30–39 Gy u 10–13 frakcija; -palijativna radioterapija kompresije leđne moždine, jednokratno 8 Gy uz očekivano trajanje života do 6 mjeseci i 30 Gy u 10 frakcija uz očekivano trajanje života duže od 6 mjeseci.

ili pojednostavljeno:

Prva linija	
simptomatski bolesnici, jače izraženi simptomi asimptomatski bolesnici s visceralnim presadnicama	docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 ciklusa (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)
asimptomatski bolesnici bolesnici s blažim simptomima bolesnici koji nisu primjereni za kemoterapiju	abirateron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)
ukoliko abirateron nije raspoloživ asimptomatski bolesnici bez visceralnih presadnica bolesnici koji nisu primjereni za kemoterapiju	nastavak hormonske terapije: zamjena antiandrogena antiandrogeni u visokoj dozi (bikalutamid 150 mg), estramustin-fosfat, prednizon

Druga linija	
nakon terapije docetakselom	
progresija duže od 6 mjeseci	docetaksel i prednizon(ponavljanje terapije) ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)
	abirateron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)
	enzalutamid do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)
	kabazitaksel do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)
Metastaze – kosti	
simptomatske koštane metastaze	radij-223 <u>ne primjeniti:</u> ako su uz koštane i prisutne visceralne metastaze kod reintrodukcije docetaksela ili neke druge terapije spašavanja hematološkaj evaluacija prije svake iv. aplikacije
ukoliko abirateron ili enzalutamid ili kabazitaksel ili radij-223 nisu raspoloživi	mitoksantron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)
uoliko abirateron ili enzalutamid ili radij-223 ili kabazitaksel nisu raspoloživi ukoliko je mitoksantron kontraindiciran ukolko bolesnici imaju narušenu bubrežnu funkciju (klirens kreatinina manji od 50 mL/min), bolesnici koji nisu primjereni za kemoterapiju	karboplatina do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor) razmotriti nastavak hormonske terapije: zamjena antiandrogena, antiandrogeni u visokoj dozi (bikalutamid 150 mg) estramustin-fosfat prednizon
nakon terapije abirateronom:	
	docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)
nakon terapije docetakselom:	

	<p>kabazitaksel</p> <p>do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)</p>
ukoliko kabazitaksel nije raspoloživ	<p>mitoksantron i prednizon</p> <p>do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)</p>
ukoliko kabazitaksel nije raspoloživ, a mitoksantron je kontraindiciran	<p>karboplatina</p> <p>do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)</p>
u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom	<p>karboplatina</p> <p>do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)</p>
koštane presadnice, klirens kreatinina viši od 30 mL/min, bez hipokalcemije	<p>zolendronska kiselina vitamin D pripravci kalcija</p>
Palijativna radioterapija:	
bolne koštane presadnice	jednokratno 8 Gy
moždane presadnice	20 Gy u 5 frakcija; zračenje cijelog mozga bez prethodnoga kirurškog odstranjenja presadnice ili uza nj
lokalno uznapredovala simptomatska bolest	30–39 Gy u 10–13 frakcija
kompresija leđne moždine	<p>jednokratno 8 Gy uz očekivano trajanje života do 6 mjeseci</p> <p>30 Gy u 10 frakcija uz očekivano trajanje života duže od 5 mjeseci</p>

6.1.1.3. Zajedničke kliničke smjernice American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Cancer Care Ontario (CCO) za liječenje muškaraca s metastatskim karcinomom prostate otpornim na kastraciju, rujana, 2014.

Sažetak preporuka iz smjernica
1. ADT, bilo farmakološku ili kiruršku, treba nastaviti u nedogled.
2. Abirateron s prednizonom, enzalutamid ili radij-223 (za muškarce s koštanim metastazama) treba ponuditi uz ADT.
3. Treba ponuditi docetaksel s prednizonom a kabazitaksel se može se ponuditi bolesnicima kod kojih je bolest napredovala unatoč liječenju docetakselom. Nuspojave ovih kemoterapije treba raspraviti.
4. Sipuleucel-T se može ponuditi ljudima s malo ili bez simptoma.
5. Ketokonazol ili druge antiandrogeni kao što su bikalutamid, flutamid, nilutamid, mogu biti ponudeni, ali liječnici trebaju shvatiti da imaju ograničenu kliničku korist.
6. Bevacizumab, estramustin ili sunitinib ne bi trebali biti korišteni kao terapija za metastatski CRPC.
7. Palijativna skrb treba biti opcija za sve pacijente neposredno uz potencijalno učinkovite terapije.

6.1.1.4. Smjernice američkog urološkog društva(American Urological Association (AUA) guideline)

Na kastraciju otporan karcinom prostate

Stavovi smjernica izraženi prema ECOG statusu bolesnika

ECOG Status bolesnika 1	Razina dokaza
Stav smjernice 1. Kliničari bi trebali preporučiti promatranje s nastavkom deprivacije androgena u bolesnika s ne-metastatskim CRPC. (Preporuka;)	C
Stav smjernice 2. Kliničari mogu ponuditi liječenje prvom generacijom antiandrogena (flutamid, bicalutamid i nilutamid) ili prvom generacijom inhibitora sinteze androgena(ketokonazol + steroid) u odabiru bolesnika s ne-metastatskim CRPC koji su nisu voljni prihvatiti promatranje. (Opcija;)	C
Stav smjernice 3. Kliničari ne bi trebali ponuditi sustavnu kemoterapiju ili imunoterapiju bolesnicima s ne-metastatskim CRPC izvan konteksta kliničkog ispitivanja. (Preporuka)	C
ECOG Status bolesnika 2	
Stav smjernice 4. Kliničari bi trebali ponuditi abirateron + prednizon, enzalutamid, docetaksel ili sipuleucel-T u bolesnika s asimptomatskim ili minimalno simptomatskim mCRPC s dobrim statusom performansi i bez prethodne kemoterapije docetakselom.[Standard; Dokazi razine A (abirateron + prednizon i enzalutamid)/B (docetaksel i sipuleucel-T)]	A(abirateron + prednizon i enzalutamid) B docetaksel i sipuleucel-T
Stav smjernice 5. Kliničari mogu ponuditi prvu generaciju antiandrogene terapije, ketokonazol + steroid ili promatranje u bolesnika s asimptomatskim ili minimalno simptomatskim mCRPC s dobrim statusom performansi i bez prethodne kemoterapije docetakselom onima koji ne žele ili ne mogu biti liječeni jednom od standardnih terapija. (Opcija)	C
ECOG Status bolesnika 3	
Stav smjernice 6. Kliničari bi trebali ponuditi abirateron + prednizon, enzalutamid ili docetaksel bolesnicima sa simptomatskim mCRPC s dobrim statusom performansi i bez prethodne kemoterapije docetakselom. [Standard; Dokazi razine A (abirateron + prednizon i enzalutamid/ B (docetaksel)]	A (abirateron + prednizon i enzalutamid B docetaksel
Stav smjernice 7. Kliničari mogu ponuditi ketokonazol + steroid, mitoksantron ili terapiju radionukleidom za pacijente sa simptomatskim mCRPC s dobrim statusom performansi i bez prethodne kemoterapije docetakselom onima koji ne žele ili ne mogu biti liječeni jednom od standardnih terapija. [Opcija; Dokazi razine C (ketokonazol)/B (mitoksantron)/C (radionuklidina terapija)]	C ketokonazol B mitoksantron C radio-nuklidina terapija
Stav smjernice 8. Kliničari bi trebali ponuditi radij-223 bolesnicima sa simptomima koji potječu od koštanih metastaza mCRPC s dobrim statusom performansi i bez prethodne kemoterapije docetakselom i bez poznate visceralne bolesti. (Standardna)	B
Stav smjernice 9. Kliničari ne bi trebali ponuditi liječenje bilo estramustinom ili sipuleucel-(om)T bolesnicima sa simptomatskim mCRPC s dobrim statusom performansi i bez prethodne kemoterapije docetakselom. (Preporuka)	C
ECOG Status bolesnika 4	
Stav smjernice 10. Kliničari mogu ponuditi liječenje abirateron + prednizon ili enzalutamid u bolesnika sa simptomatskim mCRPC s lošim statusom performansi i bez prethodne kemoterapije docetakselom. (Opcija)	C
Stav smjernice 11. Kliničari mogu ponuditi liječenje ketokonazol + steroid ili radionukleidnu terapiju u bolesnika sa simptomatskim mCRPC s lošim statusom performansi i bez prethodne	C

kemoterapije docetakselom, onima koji nisu u mogućnosti ili ne žele primiti abirateron + prednizon ili enzalutamid. (Opcija)	
Stav smjernice 12. Kliničari mogu ponuditi kemoterapiju docetakselom ili mitoksantronom bolesnicima sa simptomatskim mCRPC s lošim statusom performansi i bez prethodne kemoterapije docetakselom u odabranim slučajevima, posebno kada je status performansi izravno povezan s karcinomom. (Mišljenje stručnjaka)	Mišljenje stručnjaka
Stav smjernice 13. Kliničari mogu ponuditi radij-223 bolesnicima sa simptomima koji potječu od koštanih metastaza mCRPC-a sa slabim statusom performansi i bez prethodne kemoterapije docetakselom i bez poznate visceralne bolesti u pojedinim slučajevima, posebno kada je status performansi izravno povezan sa simptomima vezanim za koštane metastaze. (Mišljenje stručnjaka)	Mišljenje stručnjaka
Stav smjernice 14. Kliničari ne bi trebali ponuditi sipuleucel-T u bolesnika sa simptomatskim mCRPC s lošim statusom performansi i bez prethodne kemoterapije docetakselom. (Preporuka)	C
ECOG Status bolesnika 5	
Stav smjernice 15. Kliničari bi trebali ponuditi liječenje abirateron + prednizon, kabazitaksel ili enzalutamid u bolesnika s mCRPC s dobrim stanjem performansi koji su prethodno dobili kemoterapiju docetakselom. Ako je bolesnik primio abirateron + prednizon prije kemoterapije docetakselom, njemu bi trebalo ponuditi kabazitaksel ili enzalutamid. [Standard; Dokazi razine A(abirateron) /B (kabazitaksel)/A (enzalutamid)]	A abirateron B Kabazitaksel A enzalutamid
Stav smjernice 16. Kliničari mogu ponuditi ketokonazol + steroid u bolesnika s mCRPC s dobrim statusom performansi koji je prethodno dobio docetaksel ukoliko su abirateron + prednizon, kabazitaksel ili enzalutamid nedostupni. (Opcija)	C
Stav smjernice 17. Kliničari mogu ponuditi retreatman docetakselom bolesnicima s mCRPC s dobrim stanjem performansi koji su bili imali korist od liječenja u trenutku prekida liječenja (zbog reverzibilne nuspojave) kemoterapije docetakselom. (Opcija)	C
Stav smjernice 18. Kliničari bi trebali ponuditi radij-223 bolesnicima sa simptomima koji potječu od koštanih metastaza mCRPC-a s dobrim statusom performansi koji su prethodno primili kemoterapiju docetakselom i bez poznate visceralne bolesti. (Standardna)	B
ECOG Status bolesnika 6	
Stav smjernice 19. Kliničari bi trebali ponuditi palijativnu skrb bolesnicima s mCRPC s lošim statusom performansi koji su prethodno primali kemoterapiju docetakselom. Alternativno, za odabrane pacijente, liječnici mogu ponuditi liječenje abirateron + prednizon, enzalutamid, ketokonazol + steroid ili radionukleidnu terapiju. (Mišljenje stručnjaka)	Mišljenje stručnjaka
Stav smjernice 20. Kliničari ne bi trebali ponuditi sustavnu kemoterapiju ili imunoterapiju bolesnicima s mCRPC s lošim statusom performansi koji su prethodno primali kemoterapiju docetakselom. (Mišljenje stručnjaka)	Mišljenje stručnjaka
Zdravlje kostiju	
Stav smjernice 21. Kliničari bi trebali ponuditi preventivno liječenje (npr. dopunski kalcij, vitamin D) za frakture i događaje povezane sa skeletom u pacijenata s CRPC. (Preporuka)	C
Stav smjernice 22. Kliničari mogu izabrati bilo denosumab ili zoledronsku kiselinu pri odabiru preventivnog liječenja za događaje povezane sa skeletom za bolesnike s mCRPC s koštanim metastazama. (Opcija)	C

6.1.1.5. European Association of Urology 2015

Zaključak i smjernice za liječenje nakon hormonske terapije (modalitet prve, druge linije) u metastatskom CRPC

Zaključak	Razina dokaza(LE)	
Ne može se osmisliti konačna strategija u vezi s izborom liječenja (koji lijek/prva familija lijeka).	4	
Preporuke	Razina dokaza (LE)	Stupanj preporuke (GR)
U bolesnika samo s porastom PSA, treba dokumentirati dva uzastopna povećanja razine PSA u serumu iznad prethodne referentne razine.	2b	B
Bolesnici ne bi trebali započeti drugu liniju terapije, osim ukoliko je njihova razina testosterona u serumu <50 ng/dl.	4	A
Bolesnici ne bi trebali započeti drugu liniju terapije osim ukoliko su njihove razine serumskog PSA > 2 ng/ml kako bi se osigurala ispravna interpretacija terapijske učinkovitosti.	4	B
Nema dokaza za liječenje ne-metastatskog CRPC izvan kliničkog ispitivanja.	3	A
U muškaraca liječenih maksimalnom blokadom androgena trebalo bi prestati s anti-androgenskom terapijom jednom kada je dokumentirana PSA progresija. Komentar: Četiri do šest tjedana nakon prestanka terapije flutamidom ili bicalutamidom, bit će jasan mogući učinak antiandrogenskog povlačenja.	2a	A
Ne može se donijeti jasna preporuka za najučinkovitiji lijek za sekundarno liječenje tj. hormonska terapija ili kemoterapija, budući ne postoje jasni prediktivni faktori.	3	A
Hormonalna terapija spašavanja korištenjem abirateron acetata je vrijedna opcija.	1b	A
Hormonalna terapija spašavanja korištenjem enzalutamida je vrijedna opcija.	1b	A

CRPC = na kastraciju otporan karcinom prostate, engl. castration-resistant prostate cancer;

GR = stupanj preporuke, engl. grade of recommendation;

LE = razina dokaza, engl. level of evidence;

PSA = antigen specifičan za prostatu, engl. prostate-specific antigen;

MAB = maksimalna androgena blokada, engl. maximal androgen blockade.

Smjernice za citotoksično liječenje i pre/post-docetaksel-ska terapija u mCRPC

Preporuke	LE	GR
Bolesnici s mCRPC trebaju biti savjetovani, vođeni i liječeni od strane multidisciplinarnog tima.	3	A
U ne-metastatskog CRPC, citotoksičnu terapiju treba koristiti samo u okruženju kliničkog ispitivanja.	3	B
Prije liječenja, moguće koristi od druge linije terapije i očekivane nuspojave treba raspraviti s pacijentom.		C
U bolesnika s metastatskim CRPC koji su kandidati za citotoksičnu terapiju spašavanja, docetaksel 75 mg/m ² svaka 3 tjedna je pokazao značajnu korist u preživljavanju.	1a	A
Kemoterapija docetakselom poboljšava kvalitetu života i pruža olakšanje bolova za muškarce sa simptomatskim koštanim metastazama zbog mCRPC-a.	1a	A
U bolesnika s relapsom koji je uslijedio nakon kemoterapije spašavanja docetakselom, kabazitaksel, abirateron i enzalutamid se smatraju opcijama prvog izbora za drugu liniju liječenja u mCRPC-u.	1a	A
U muškaraca s mCRPC s simptomatskim koštanim metastazama, koji su nepodobni za ili je bolest napredovala nakon terapije docetakselom, liječenje s Ra 223 je pokazalo korist u preživljavanju.	1b	A

GR = stupanj preporuke, engl. grade of recommendation; LE = razina dokaza, engl. level of evidence; mCRPC = metastatski karcinom prostate otporan na kastraciju, engl. metastatic castration-resistant prostate cancer; PSA = antigen specifičan za prostatu, engl. prostate-specific antigen.

Smjernice za "nespecifično" upravljanje mCRPC-om

Preporuke	LE	GR
Postupanje s bolesnicima s proširenim simptomatskim koštanim metastazama mora biti usmjereno na poboljšanje kvalitete života i uglavnom na smanjenje boli.	1a	A
Učinkovito medicinsko upravljanje s najvećom učinkovitošću i niskom učestalošću nuspojava je glavni cilj terapije.	1a	A
Bolesnicima s koštanim metastazama mogu se ponuditi lijekovi koji štite kosti (denosumab je superiorniji u odnosu na zoledroničnu kiselinu) kako bi se spriječile komplikacije na kostima. Međutim, prednost mora biti uravnotežena nasuprot toksičnosti tih lijekova a posebno treba izbjegavati nekrozu čeljusti.	1a	A
Dodavanje kalcija i vitamina D mora se sustavno razmotriti kod korištenja denosumaba ili bisfosfonata.	1b	A
U upravljanju bolnim koštanim metastazama, preporuča se rano korištenje palijativnih liječenja kao što su radionuklidi, radioterapija vanjskim snopom i odgovarajuća upotreba analgetika.	1a	B
U bolesnika s neurološkim simptomima, operacije kralježnice ili dekompresivna radioterapija može biti označena kao hitna intervencija. Inicijalno uvijek treba razmotriti visoke doze kortikosteroida.	1b	A

GR = stupanj preporuke, engl. grade of recommendation; LE = razina dokaza, engl. level of evidence; mCRPC = metastatski karcinom prostate otporan na kastraciju, engl. metastatic castration-resistant prostate cancer

Etički aspekti

Zakon o zdravstvenoj zaštiti, s izmjenama i dopunama

Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, člankom 3. svaka osoba ima pravo na zdravstvenu zaštitu i na mogućnost ostvarenja najviše moguće razine zdravlja, u skladu s odredbama navedenog Zakona i Zakona o obveznom zdravstvenom osiguranju. Člankom 11. zdravstvena zaštita stanovništva Republike Hrvatske provodi se na načelima sveobuhvatnosti, kontinuiranosti, dostupnosti i cjelovitog pristupa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, a specijaliziranog pristupa u specijalističko-konzilijarnoj i bolničkoj zdravstvenoj zaštiti. Članakom 22. u ostvarivanju zdravstvene zaštite svaka osoba u skladu s odredbama navedenog Zakona i propisima obveznoga zdravstvenog osiguranja ima pravo na jednakost u cjelokupnom postupku ostvarivanja zdravstvene zaštite, te zdravstvenu uslugu standardizirane kvalitete i jednakog sadržaja. Prilikom korištenja zdravstvene zaštite osoba ostvaruje i prava sukladno zakonu o zaštiti prava pacijenata.

Varijacije skrbi u različitim europskim zemljama, inicijative na razini EU, te moguće posljedice za hrvatsko društvo

Prije navedene razlike u preživljenju između pojedinih zemalja za rak pluća prisutne su i kod drugih malignoma. Rezolucija Europskog Parlamenta od 10. travnja 2008. (2009/C 247 E/04) prepoznala je ove nejednakosti, posebice kod novih zemalja članica EU u odnosu na stare, a problem pristupa inovativnim lijekovima ističe kao jedan od razloga za te nejednakosti. Stoga poziva Europsku Komisiju da poduzme odgovarajuće aktivnosti u svrhu smanjivanja navedenih razlika, između ostalog da se osigura i dostupnost inovativnih lijekova za rak svim pacijentima kojima su potrebni u svim zemljama članicama, uz ostale relevantne aktivnosti (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.CE.2009.247.01.0011.01.ENG>). Unatoč smjeru na koje je ukazao Europski Parlament navedenom rezolucijom, za provedbu su i dalje odgovorne individualne zemlje članice prema članku 152. Sporazuma Europske komisije (Article 152 of the EC Treaty). Dosadašnja istraživanja za neke druge karcinome u

sklopu EURO CARE-4 studije, koja su pratila učinkovitost preporuka navedenih europskih inicijativa za poboljšanje preživljenja na osnovu primjene standardnih terapija i makroekonomskih pokazatelja pokazala su varijabilnost u dobivanju standardne terapije, te linearnu korelaciju ukupne nacionalne potrošnje za zdravstvo sa preživljenjem. Nemogućnost hrvatskih pacijenata da dobiju inovativne lijekove koji im mogu produžiti život bi stoga bila u neskladu s gore navedenom rezolucijom, a također bi mogla utjecati na smanjenje preživljenja u odnosu na bogatije europske zemlje u kojima bi pacijenti imali pristup

7. Preporuke ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije (90)

Ludwig Boltzmann Institut Austrija, 2011.g.

Zytiga™ je sada, osim kabazitaksela, druga terapija za koju je utvrđeno poboljšanje u OS. Za kabazitaksel + prednizon, medijan OS je bio 15,1 mjeseca u odnosu na 12,7 mjeseca za mitoksantron + prednizon, rezultirajući u HR od 0,70 ($p < 0,0001$). Za AA + prednizon (PRED), medijan OS je bio 14,8 mjeseci u odnosu na 10,9 mjeseci ($p < 0,001$) za placebo + PRED, što je rezultiralo u HR od 0,65. Uspoređujući profile rizika tih dvaju lijekova, prije svega hematološke nuspojave su bile znatno rjeđe u bolesnika liječenih AA + PRED, a hematološke nuspojave stupnja ≥ 3 pojavile su se u do 97% bolesnika liječenih kabazitakselom + prednizonom i u maksimalno 6% u AA + PRED skupini. Učestalost nehematoloških nuspojava stupnja ≥ 3 bila je usporediva i uočena u 8% u AA + PRED skupini i u 6% bolesnika liječenih kabazitakselom + prednizonom.

Oba lijeka su već uključena u međunarodne smjernice ili se preporučuju u SAD-u nakon terapije docetakselom. Iako optimalni redoslijed tih lijekova i dalje ostaje nepoznanica, AA + PRED mogao bi imati prednost pred kabazitakselom + prednizonom za bolesnike s slabo progresivnom bolešću zbog manje nuspojava. "National Comprehensive Cancer Care Guidelines" spominju da AA može biti korišten u pacijenata koji ne ispunjavaju uvjete za terapiju docetakselom. **Dakle, studije koje ispituju AA u ovom okruženju i kao 1. liniju terapije su generalno od daljnjeg interesa.**

Premda je kabazitaksel jedna od prvih terapija koja je pokazala poboljšanje u ukupnom preživljavanju u bolesnika s metastaskim karcinomom prostate otpornim na kastraciju nakon neuspjeha terapije docetakselom, ovaj rezultat se stavlja u perspektivu, jer je skromni dobitak u ukupnom preživljavanju postignut u odnosu na mitoksantron, terapiju s nepoznatim učinkom na samo preživljavanje. Osim toga, vrlo česte ozbiljne, a ponekad i po život opasne nuspojave u kombinaciji s nedostatkom podataka o kvaliteti života, sprječavaju pouzdanu procjenu pravog značenja lijeka.

Kliničari jesu i bit će još više suočeni s izazovom izbora jedne terapiju pred drugom, bez izravnog dokaza o komparativnoj učinkovitosti budući da su takva ispitivanja iscrpljujuća za resurse i zahtijevaju vrijeme i možda su već zastarjela. Međutim, jedan od načina odabira najbolje opcije liječenja je uzeti u obzir učinak lijeka na kvalitetu života, QOL.

Dobici od oko 4 mjeseca u OS, koji se mogu smatrati relevantnim poboljšanjem, kao dodatak prihvatljivom profilu sigurnosti pokazuje da je AA + PRED trenutno najkorisnija terapija. Kako bi se u konačnici prepoznalo najbolje liječenje, potrebni su pouzdani podaci za QOL za sve mogućnosti liječenja.

Enzalutamid predstavlja treći farmaceutski lijek koji značajno povećava preživljavanje u muškaraca sa CRPC nakon docetaksela. Međutim, dobici u OS za enzalutamid su utvrđeni usporedbom s placebom koji se ne može više smatrati relevantnim komparatorom. Također su autori faze III ispitivanja priznali tu činjenicu, ali su istaknuli da pri inicijaciji studije nije postojala mogućnost liječenja tih bolesnika.

Budući da su i drugi lijekovi, kao što su kabazitaksel i abirateron acetat odobreni za CRPC pacijente koji su prethodno primili docetaksel, studije koje izravno uspoređuju te lijekove su od interesa. Iako su omjeri rizika, HR slični za sva ova 3 lijeka, apsolutni dobici u ukupnom preživljavanju, OS se

razlikuju (enzalutamid 4,8 mjeseca, abirateron acetat 3,9 mjeseca, kabazitaksel 2,4 mjeseca) ali budući da je provedba cross-studija usporedbe opasna, ovi se rezultati trebaju tumačiti s oprezom.

Enzalutamid je prvi lijek za kojeg su bili dostupni podaci o kvaliteti života pri odobrenju za stavljanje lijeka u promet.

Različiti načini primjene mogu odrediti pacijentove izbore budući se kabazitaksel primjenjuje intravenski svaka 3 tjedna, a enzalutamid i abirateron acetat se uzimaju oralno, putem primjene koji pacijenti preferiraju.

8. Zaključak i preporuke

1. prva linija hormonske terapije u liječenju metastatskog karcinoma prostate treba se temeljiti samo na kemijskoj ili kirurškoj kastraciji (smjernice ESMO IB)

Kirurška kastracija (sinonim: orhidektomija) ili medicinska kastracija pomoću agonista hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon, engl. luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH, je optimalna ADT. Osim toga, najmanje 7 dana prije ili istovremeno s LHRH agonistima trebaju se primjeniti antiandrogeni za pacijente s metastazama za koje je vjerojatno da će razviti simptome povezane s početnim povećanjem testosterona ("tumorsko rasplamsavanje", engl. flare) samo s LHRH-agonistima. U gotovo svim slučajevima, bolest napreduje na ADT. Ukoliko razina PSA raste unatoč „kastriраним“ razinama testosterona, karcinom se naziva "otpornim na kastraciju", "hormon-refraktornim" ili "androgen neovisnim“.

Nema dokaza razine 1 u izboru između LHRH analoga ili antagonista, osim u bolesnika s prijetećom kompresijom leđne moždine. U tih bolesnika, izbor za prvu liniju hormonskog liječenja je između bilateralne orhidektomije i LHRH antagonista.

2. treba nastaviti s androgenom supresijom (smjernice ESMO IIA, ASCO)

U ljudi s karcinomom prostate dokazana je progresija bolesti unatoč kastraciji. U toj je situaciji nastavak androgene supresije sporan.

Međutim, u nedostatku prospektivnih podataka, skromne potencijalne prednosti kontinuirane kastracije prevagnule su nad minimalnim rizikom od liječenja.

Sva klinička ispitivanja novih terapija i dalje slijede princip postizanja kastracijske razine testosterona kao rezultata korištenja LHRH analoga istovremeno s novim lijekovima.

Studija u kojoj je prikazana analiza 5 konsekutivnih onkoloških grupa faze II kemoterapije (205 hormonski refraktornih bolesnika) nije uspjela dokazati očite prednosti u odgovoru na kemoterapiju ili preživljavanje bolesnika s kontinuiranom gonadalnom supresijom. Studija predlaže prospektivno randomizirano ispitivanje kako bi se procijenio učinak ovog faktora na preživljavanje bez progresije bolesti i ukupno preživljavanje bolesnika s karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji primaju kemoterapiju.

U drugoj retrospektivnoj studiji je multivarijantna analiza (341 bolesnik liječen u 4 klinička ispitivanja sekundarne terapije za na kastraciju rezistentnog karcinoma prostate) pokazala je skromnu prednost u trajanju preživljavanja za muškarce s karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji su nastavili primati androgenu supresiju. Hipoteza da nastavljanje hormonalnih upravljanja i dalje može utjecati na opstanak u ovoj skupini zahtijeva razmatranje u budućim ispitivanjima.

U jednom randomiziranom kliničkom ispitivanju 85 muškaraca pokazana je samo marginalna korist.

Zaključak je bio da u prikazanoj skupini bolesnika s uznapredovalom bolešću, inicijalni androgeni ne pojačavaju učinkovitost kemoterapije i zapravo su povezani s lošijim ishodom. Nadalje, podaci naglašavaju heterogenost biološkog ponašanja karcinoma prostate.

U ispitivanju Demira i sur. otpornost na ADT će se pojaviti u prosjeku za 24 mjeseca. Ukupno je bilo uključeno 56 pacijenata s dijagnosticiranim metastatskim karcinomom prostate. Tri vrste hormonske terapije čine: sama bilateralna orhidektomija (BSO), BSO + anti-androgeni (AA) i LH-RH + AA. Bolesnici su bili praćeni do pojave hormonske rezistencije. Razmatrana je serumska razina PSA u vrijeme prve dijagnoze, razine nadira PSA razine nakon liječenja, vrijeme do nadira PSA, vrijeme do

hormonske rezistencije i PSA razine u hormonskoj rezistenciji. Istraživani su lokalizacija i broj metastaza i pojam preživljavanja od početka pojave hormonske rezistencije sve do smrti. Između skupina nisu mogle biti utvrđene značajne razlike. Srednje vrijeme do postizanja hormonske rezistencije bilo je 30,3 mjeseca za cijelu studijsku grupu. Prosječno preživljavanje je bilo 42,7 mjeseca za cijelu grupu. Tijekom praćenja pronađene su u 8 bolesnika udaljene metastaze. Nije bilo statističke razlike između skupina u pogledu metoda liječenja primjenjenih za metastatski karcinom prostate. Bolesnici s androgen neovisnim karcinomom prostate pokazali su progresiju unatoč kemijske ili kirurške kastracije i imali lošu prognozu. Inicijalna hormonska terapija gubi djelovanje u metastatskog karcinoma prostate nakon prosječno 2 godine.

3.razmotriti daljnje terapije hormonima(smjernice ESMO IIA)

Daljnji smjer liječenja ovisi o početnom hormonskom odgovoru, statusu ECOG performansi bolesnika, težini simptoma bolesnika, postojanju visceralnih presadnica, raspoloživosti novih lijekova.
4.prva linija terapije
4.1.Bolesnici s lošim početnim hormonskim odgovorom, teškim simptomima, lošim statusom performansi
<p>4.1.1.Docetaksel</p> <p>ESMO smjernice docetaksel u 3-tjednoj shemi(I A)</p> <p>HR smjernice U simptomatskih bolesnika, kod jače izraženih simptoma, asimptomatskih bolesnika s visceralnim presadnicama treba primjeniti docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti s ocjenom učinka nakon svaka 3 ciklusa(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)</p> <p>ASCO smjernice Trebalo ponuditi docetaksel s prednizonom(a kabazitaksel se može se ponuditi bolesnicima kod kojih je bolest napredovala unatoč liječenju docetakselom).</p> <p>AUA smjernice U ECOG statusu bolesnika 4, bolesnicima sa simptomatskim mCRPC, s lošim statusom performansi bez prethodne kemoterapije docetakselom te u u odabranim slučajevima, posebno kada je status performansi izravno povezan s karcinomom treba primjeniti docetaksel(Mišljenje stručnjaka)</p>
<p>4.1.2.Mitoksantron</p> <p>AUA smjernice ECOG Status bolesnika 4 docetaksel ili mitoksantron bolesnici sa simptomatskim mCRPC s lošim statusom performansi bez prethodne kemoterapije docetakselom u odabranim slučajevima, posebno kada je status performansi izravno povezan s karcinomom. (Mišljenje stručnjaka)</p>
4.2.Bolesnici s dobrim statusom performansi, asimptomatski bolesnici, bolesnici koji nisu primjereni za kemoterapiju, bolesnici koji nisu primili prethodnu kemoterapiju docetakselom
<p>Abirateron, enzalutamid</p> <p>HR smjernice abirateron i prednizon asimptomatski bolesnici, bolesnici s blažim simptomima, bolesnici koji nisu primjereni za kemoterapiju</p>

do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti
ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

AUA smjernice

ECOG Status bolesnika 2
abirateron + prednizon, enzalutamid
u bolesnika s asimptomatskim ili minimalno simptomatskim mCRPC
s dobrim statusom performansi
i bez prethodne kemoterapije docetakselom.
(Standard, A(abirateron + prednizon i enzalutamid))

ECOG Status bolesnika 3
abirateron + prednizon, enzalutamid
bolesnicima sa simptomatskim mCRPC
s dobrim statusom performansi
bez prethodne kemoterapije docetakselom.
(Standard, A(abirateron + prednizon i enzalutamid))

ECOG Status bolesnika 4
abirateron + prednizon ili enzalutamid
u bolesnika sa simptomatskim mCRPC
s lošim statusom performansi
bez prethodne kemoterapije docetakselom.(Opcija, C)

ASCO smjernice

Abirateron s prednizonom, enzalutamid ili radij-223 (za muškarce s koštanim metastazama) treba ponuditi uz ADT.

5.Druga linija terapije

Pojam spasonosne terapije ili terapije spašavanja(engl. salvage therapy)

Koristi se kod rekurentnog karcinoma prostate. Kada prva linija terapije ne ukloni karcinom prostate, započinje spasonosna terapija.

Većina liječenja u karcinomu prostate može se koristiti i kao terapija spašavanja i kao prva linija terapije.

Vrijeme druge linije liječenja ostaje nejasno u metastatskom CRPC-u iako ju je preporučljivo početi odmah u muškaraca sa simptomatskom metastatskom bolesti.

Kako se povećava broj raspoloživih učinkovitih tretmana, bez head to head ispitivanja ili podataka koji procjenjuju učinkovitost različitih sekvencionalnih opcija, nije jasno kako odabrati prvo liječenje u "drugoj liniji".

U nedostatku drugih podataka, za određivanje prioriteta sekvencioniranja liječenja korišteni su kriteriji uključivanja iz ispitivanja provedenih za licenciranje odobrenih lijekova.

Docetaksel, abirateron acetat, enzalutamid, kabazitaksel

5.1.Docetaksel

HR smjernice

Nakon terapije docetakselom, u slučaju progresije duže od 6 mjeseci:
ponavljanje terapije docetakselom i prednizonom uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

Nakon terapije abirateronom:
docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca(vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

AUA smjernice

ECOG Status bolesnika 5
docetaksel u bolesnika s mCRPC
s dobrim stanjem performansi

koji su bili imali korist od liječenja u trenutku prekida liječenja (zbog reverzibilne nuspojave) kemoterapije docetakselom. (Opcija, C)

5.2. Abirateron acetat, enzalutamid, kabazitaksel

ESMO smjernica

Progresija nakon docetaksela: abirateron ili enzalutamid (ukoliko nisu ranije korišteni), IIA

HR smjernice

Nakon terapije docetakselom:

abirateron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

enzalutamid: do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

kabazitaksel: do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti ocjena učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

AUA smjernice

Ne može se donijeti jasna preporuka za najučinkovitiji lijek za sekundarno liječenje tj. hormonska terapija ili kemoterapija, budući ne postoje jasni prediktivni faktori. (3,A)

Hormonalna terapija spašavanja korištenjem abirateron acetata je vrijedna opcija. (1b,A)

Hormonalna terapija spašavanja korištenjem enzalutamida je vrijedna opcija. (1b,A)

U bolesnika s relapsom koji je uslijedio nakon kemoterapije spašavanja docetakselom, kabazitaksel, abirateron i enzalutamid se smatraju opcijama prvog izbora za drugu liniju liječenja u mCRPC-u. (1a,A)

ECOG Status bolesnika 5

Ne bi trebalo ponuditi liječenje abirateron + prednizon, kabazitaksel ili enzalutamid u bolesnika s mCRPC s dobrim stanjem performansi koji su prethodno dobili kemoterapiju docetakselom.

Ako je bolesnik primio abirateron + prednizon prije kemoterapije docetakselom, njemu bi trebalo ponuditi kabazitaksel ili enzalutamid. (Standard; Dokazi razine A (abirateron):

B (kabazitaksel), A (enzalutamid))

ASCO smjernice

Kabazitaksel se može se ponuditi bolesnicima kod kojih je bolest napredovala unatoč liječenju docetakselom. Nuspojave ovih kemoterapije treba raspraviti.

Mitoksantron, karboplatina

5.3. Mitoksantron

HR smjernice

ukoliko abirateron ili enzalutamid ili kabazitaksel ili radij-223 nisu raspoloživi, mitoksantron i prednizon treba primjeniti do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti s ocjenom učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor).

5.4. Karboplatina

HR smjernice

-ukoliko abirateron ili enzalutamid ili radij-223 ili kabazitaksel nisu raspoloživi

-ukoliko je mitoksantron kontraindiciran

-ukoliko bolesnici imaju narušenu bubrežnu funkciju (klirens kreatinina manji od 50 mL/min), do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca (vrijednosti PSA, klinički i radiološki odgovor)

6. Liječenje koštanih metastaza

Radioterapija vanjskim snopom, radij-223(Xofigo), beta emitirajući radionuklidi, denosumab, zolendronična kiselina

ESMO smjernice

Metastaze – kosti		
Umjereni broj bolnih metastaza u kostima	radioterapija vanjskim snopom	IA
Bolne metastaze u kostima	beta emitirajući radionuklidi	IIB
Koštane metastaze s visokim rizikom za SRE	denosumab ili zoledronična kiselina	IB
Vertebralne metastaze i bol u leđima	MR kralješnice	III B

HR smjernice

Druga linja

Metastaze – kosti	
simptomatske koštane metastaze	radij-223 <u>ne primijeniti:</u> ako su uz koštane i prisutne visceralne metastaze kod reintrodukcije docetaksela ili neke druge terapije spašavanja hematološkaj evaluacija prije svake iv. aplikacije
koštane presadnice, klirens kreatinina viši od 30 mL/min, bez hipokalcemije	zolendronska kiselina vitamin D pripravci kalcija
Palijativna radioterapija:	
bolne koštane presadnice	jednokratno 8 Gy
moždane presadnice	20 Gy u 5 frakcija; zračenje cijelog mozga bez prethodnoga kirurškog odstranjenja presadnice ili uza nj
lokalno uznapredovala simptomatska bolest	30–39 Gy u 10–13 frakcija
kompresija leđne moždine	jednokratno 8 Gy uz očekivano trajanje života do 6 mjeseci 30 Gy u 10 frakcija uz očekivano trajanje života duže od 5 mjeseci

AUA smjernice

ECOG Status bolesnika 4	
radij-223 bolesnicima sa simptomima koji potječu od koštanih metastaza mCRPC-a sa slabim statusom performansi bez prethodne kemoterapije docetakselom bez poznate visceralne bolesti u pojedinim slučajevima, posebno kada je status performansi izravno povezan sa simptomima vezanim za koštane metastaze.	Mišljenje stručnjaka
ECOG Status bolesnika 5	
radij-223 bolesnici sa simptomima koji potječu od koštanih metastaza mCRPC-a s dobrim statusom performansi koji su prethodno primili kemoterapiju docetakselom bez poznate visceralne bolesti. (Standardna)	B
Zdravlje kostiju	
preventivno liječenje (npr. dopunski kalcij, vitamin D) za frakture i događaje povezane sa skeletom u pacijenata s CRPC. (Preporuka)	C

denosumab ili zoledronska kiselina u odabiru preventivnog liječenja za događaje povezane sa skeletom za bolesnike s mCRPC s koštanim metastazama. (Opcija)	C
--	---

U muškaraca s mCRPC s simptomatskim koštanim metastazama, koji su nepodobni za ili je bolest napredovala nakon terapije docetakselom, liječenje s Ra 223 je pokazalo korist u preživljavanju.	1b	A
---	----	---

Preporuke	LE	GR
Postupanje s bolesnicima s proširenim simptomatskim koštanim metastazama mora biti usmjereno na poboljšanje kvalitete života i uglavnom na smanjenje boli.	1a	A
Učinkovito medicinsko upravljanje s najvećom učinkovitošću i niskom učestalošću nuspojava je glavni cilj terapije.	1a	A
Bolesnicima s koštanim metastazama mogu se ponuditi lijekovi koji štite kosti (denosumab je superiorniji u odnosu na zoledroničnu kiselinu) kako bi se spriječile komplikacije na kostima. Međutim, prednost mora biti uravnotežena nasuprot toksičnosti tih lijekova a posebno treba izbjegavati nekrozu čeljusti.	1a	A
Dodavanje kalcija i vitamina D mora se sustavno razmotriti kod korištenja denosumaba ili bisfosfonata.	1b	A
U upravljanju bolnim koštanim metastazama, preporuča se rano korištenje palijativnih liječenja kao što su radionuklidi, radioterapija vanjskim snopom i odgovarajuća upotreba analgetika.	1a	B
U bolesnika s neurološkim simptomima, operacije kralježnice ili dekompresivna radioterapija može biti označena kao hitna intervencija. Inicijalno uvijek treba razmotriti visoke doze kortikosteroida.	1b	A

ASCO smjernice

Abirateron s prednizonom, enzalutamid ili radij-223 (za muškarce s koštanim metastazama) treba ponuditi uz ADT.

7. Praćenje bolesnika s metastatskom bolesti

HR smjernice

PSA u serumu svaka 3–6 mjeseci.

Fizikalni pregled i digitorektalni pregled prostate svaka 3–6 mjeseci.

Ostala dijagnostička obrada u skladu sa simptomima i nalazom.

AUA smjernice za praćenje nakon hormonalnog liječenja

Preporuke	GR
Bolesnike treba vrednovati 3 i 6 mjeseca nakon početka liječenja.	A
Kao minimum, ispitivanja trebaju uključiti mjerenje serumskog PSA, digitorektalni pregled(DRE), testosteron u serumu i pažljivu procjenu simptoma u svrhu procjene odgovora na liječenje i nuspojava.	A
U bolesnika podvrgnutih intermitentnoj androgenoj deprivaciji, PSA i testosteron treba pratiti u fiksnim intervalima tijekom pauze od liječenja(jedan ili tri mjeseca).	A
Praćenje treba biti prilagođeno za pojedinog pacijenta, prema simptomima, prognostičkim čimbenicima i pruženom liječenju.	A
U bolesnika sa M0 stadijem bolesti s dobrim odgovorom na liječenje, praćenje je predviđeno svakih 6 mjeseci, a minimalno treba uključivati za bolest specifičnu anamnezu, digitorektalni pregled i određivanje PSA u serumu.	A
U bolesnika sa stadijem bolesti M1 s dobrim odgovorom na liječenje, praćenje je predodređeno svakih 3 do 6 mjeseci. Kao minimum, to uključuje za bolest specifičnu anamnezu, digitorektalni pregled i određivanje PSA u serumu, a često se nadopunjuje mjerenjem hemoglobina, serumskog kreatinina i alkalne fosfataze. Treba provjeriti razinu testosterona, pogotovo tijekom prve godine.	A
Pacijente (pogotovo s M1b statusom) treba savjetovati o kliničkim znakovima koji bi mogli ukazivati na kompresiju leđne moždine.	A
Kada dođe do progresije bolesti, ili ako ukoliko bolesnik ne reagira na liječenje, praćenje treba biti individualizirano.	B
U bolesnika sa sumnjom na progresiju bolesti, mora se provjeriti razina testosterona . Po definiciji, CRPC se temelji na pretpostavci da pacijent ima razinu testosterona najmanje <50 ng/ml (<1 mL/L).	B
Rutinsko snimanje stabilnih bolesnika se ne preporučuje.	B

CRPC = karcinom prostate otporan na kastraciju, engl. castrate-resistant prostate cancer; DRE = digitorektalni pregled, engl. digital rectal examination; GR = stupanj preporuke, engl. grade of recommendation; PSA = antigen specifičan za prostatu, engl. prostate-specific antigen.

Zaključno, abirateron acetat, enzalutamid i kabazitaksel su klinički učinkoviti lijekovi i predstavljaju napredak u liječenju hormonski rezistentnog metastatskog karcinoma prostate i iz tog razloga ih je potrebno staviti na Listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

Temeljem podataka iz Sažetka opisa svojstava pojedinog lijeka, doktor medicine ih primjenjuje u prvoj ili drugoj linji terapije ili kao spasonosnu terapiju. U nedostatku „head to head“ ispitivanja ili podataka koji procjenjuju međusobnu učinkovitost različitih sekvencionalnih opcija, doktor medicine odlučuje kojem od njih će dati prednost kao opciji liječenja, kao i njihov optimalan slijed u liječenju, uzevši u obzir status ECOG performansi bolesnika i učinak lijeka na kvalitetu života.

Nastavak započetih kliničkih ispitivanja ovih lijekova i njihova međusobna usporedba vjerojatno će pojednostaviti navedene odluke doktora medicine i platitelja lijeka.

9. Literatura

1. Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka. 3. izd., Zagreb: Jumena, 1982., str. 869-71.
2. The Prostate". Gray's Anatomy. Retrieved 2015-05-27
3. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. *Biomed Res Int.* 2014;2014:728539. doi: 10.1155/2014/728539. Epub 2014 Aug 27.
4. Krause WJ. *Essentials of human histology.* 2. izd., New York: Little, Brown and Company, 1996, str. 389-96.
5. Humphrey, P.A. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology.* 2012;60: 59–74.
6. Isaacs JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *Prostate.* 1984;5:545-57.
7. Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu Rev Pathol Mec Dis.* 2006;1:119-50.
8. Huggins C, Stevens RE, jr., Hodges CV. Studies on prostatic cancer: ii. the effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg.* 1941;43(2):209-223. doi:10.1001/archsurg.1941.01210140043004.
9. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* 1993;150:379.
10. Cancer research UK: Prostate cancer incidence statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer/incidence>
11. Incidencija raka u Hrvatskoj 2011, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak, Bilten br. 37, 2014.
12. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 16/01/2015.
13. Brawley OW, Jani AB, Master V. Prostate cancer and race. *Curr Probl Cancer* 2007;31:211-25.
14. Sim HG, Cheng CW. Changing demography of prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:834-45.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 16/01/2015.
16. Ferlay J , Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, S. Rosso S, Coebergh J.W.W, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer.* Volume 49, Issue 6, April 2013.
17. Incidencija raka u Hrvatskoj 2011, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak, Bilten br. 37, 2014.
18. Globocan 2012. Estimates cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr>
19. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, i sur. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337-47.
20. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, i sur. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3367-71.
21. Gu G, Borthman AR. Cytogenomic aberrations associated with prostate cancer. *Cancer Genet* 2011;204:57-67.
22. Gallucci M, Merola R, Leonardo C, i sur. Genetic profile identification in clinically localized prostate carcinoma. *Urol Oncol* 2009;27:502-8.
23. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med.* Jan 12 2012;366(2):141-9. [Medline].

24. The PLOS Genetics Staff (2015) Correction: Imputation of the Rare HOXB13 G84E Mutation and Cancer Risk in a Large Population-Based Cohort. *PLoS Genet* 11(4): e1005114. doi: 10.1371/journal.pgen.1005114
25. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, Huang SC, Stoffel EM, Kastrinos F, et al. Elevated Risk of Prostate Cancer Among Men With Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*. Mar 25 2013;[Medline].
26. Reynolds MA. Molecular alterations in prostate cancer. *Cancer Lett* 2008;271:13-24.
27. Estrig D, Freeman JA, Elmajian AK, i sur. Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol* 1996;156:1071-6.
28. Stilgenbauer R, Benedict M, Bamshad R, Viduetsky A. Sarcoma of the prostate: sonographic findings and pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2007;26:1789-93.
29. Wein JA. *Campbell-Walsh Urology*. 10. Izdanje. Philadelphia: Saunders, 2012.
30. Malik RD, Dakwar G, Hardee ME, Sanfilippo NJ, Rosenkrantz AB, Taneja SS. Squamous cell carcinoma of the prostate. *Reviews in Urology*, vol. 13 no. 1 2011
31. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347-9.
32. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, i sur. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005;216:20-33.
33. Egevad L, Norlen BJ, Norberg M. The value of multiple core biopsies for predicting the Gleason score of prostate cancer. *BJU Int* 2001;88:716-21.
34. Bozeman CB, Carver BS, Caldito G, Venable DD, Eastham JA. Prostate cancer in patients with an abnormal digital rectal examination and serum prostate-specific antigen less than 4.0 ng/ml. *Urology* 2005;66:803-7.
35. Stephan C, Cammann H, Meyer HA, Lein M, Jung K. PSA and new biomarkers within multivariate models to improve early detection of prostate cancer. *Cancer Lett* 2007;249:18-29.
36. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi F, Kataja K & Panel Members. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Anna Oncol* 2013;00:1–22.
37. Ehlers K, Halvorson L (2013). "Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) and the GnRH Receptor (GnRHR)" *The Global Library of Women's Medicine*. doi:10.3843/GLOWM.10285
38. Gupta et al. Changing paradigms in management of metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). *BMC Urology* 2014, 14:55.
39. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Culine S, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. Guidelines on Prostate Cancer, update March 2015 European Association of Urology 2015.
40. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):594-605.
41. Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009 Dec;16(6):458-62.
42. Schröder FH. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008 Jun;53(6):1129-37.
43. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 Jan;45(2):228-47.
44. Cross DS, Ritter M, Reding DJ, et al. Historical prostate cancer screening and treatment outcomes from a single institution. *Clin Med Res* 2012 Aug;10(3):97-105.
45. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005 May;23(13):2918-25.
46. Smith MR, Cook R, Lee AK, et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011 May;117(10):2077-85.

49. Stone NN, Yu EY, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014 Mar;83(3):664-9.
50. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M i sur. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572-83.
51. http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002488/WC500127036.pdf
52. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29862>
53. Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. *J Bone Joint Surg Am* 2000 May;82(5):642-51.
54. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131113126978/anx_126978_hr.pdf
55. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V, and on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* (2013) 24 (suppl 6): vi106-vi114 first published online June 27, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt208
56. Tannock IF, de Wit R, Berry WR i sur. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
57. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH i sur. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
58. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS i sur; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
59. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M i sur. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572-83.
60. Fizazi K, Scher HI, Molina A i sur; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13:983-92.
61. Scher HI, Fizazi K, Saad F i sur. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367: 1187-97.
62. Food and Drug Administration. Enzalutamide label information. 2012.
63. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M i sur; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
64. Parker C, Nilsson S, Heinrich D i sur. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
65. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR i sur. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormoneresistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.
66. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M i sur. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506-13.
67. Saad F, Gleason DM, Murray R i sur. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
68. Chow E, Zeng L, Salvo N i sur. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:112-24.
69. Haddad P, Wong RK, Pond GR i sur. Factors influencing the use of single vs multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:430-4.

70. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M i sur. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506–13.
71. Tsao MN, Lloyd N, Wong R i sur. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003869.
72. <http://www.cancernetwork.com/genitourinary-cancers/new-asco-cco-guidelines-metastatic-prostate-cancer#sthash.oqKeuxTY.dpuf>
73. Michael S. Cookson, Bruce J. Roth, Philipp Dahm, Christine Engstrom, Stephen J. Freedland, Maha Hussain, Daniel W. Lin, William T. Lowrance, Mohammad Hassan Murad, William K. Oh, David F. Penson and Adam S. Kibel. American Urological Association (AUA) Guideline. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline.
74. <https://www.auanet.org/education/guidelines/castration-resistant-prostate-cancer.cfm>
75. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P,
76. Culine S, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. Guidelines on Prostate Cancer, update March 2015 European Association of Urology 2015
77. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi F, Kataja K & Panel Members. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013;00:1–22.
78. Milecki T. And all. The use of luteinizing hormone-releasing hormone analogues is still an indispensable element of therapy in castrate-resistant prostate cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2014; 18 (2): 85–89 DOI: 10.5114/wo.2014.42723
79. Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effects of continued androgen deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994 Sep;12(9):1868-75.
80. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Nov;11(11):2167-72.
81. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988 Sep;6(9):1456-66.
82. Demir et al. The course of metastatic prostate cancer under treatment. SpringerPlus 2014, 3:725 <http://www.springerplus.com/content/3/1/725>
83. Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effects of continued androgen deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994 Sep;12(9):1868-75.
84. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Nov;11(11):2167-72.
85. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, et al. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1425-7.
86. Ohlmann C, Ozgur E, Wille S, et al. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol Suppl* 2006;5(2):93, abstract #289
87. Iacovell R. Are post-docetaxel treatments effective in patients with castration-resistant prostate cancer and performance of 2? A meta-analysis of published trials. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 16, 323-327 (December 2013) | doi:10.1038/pcan.2013.20
88. Zhi-Rui Zhou, Shi-Xin Liu, Tian-Song Zhang, Jun Xia, Bo Li. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014 ;15(3):1313-20
89. XU KY, Shameem R, Wu S: Comparative effectiveness of enzalutamide before and after chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e16001)

90. Brodzky V et al. Clinical efficacy and safety of enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Magy Onkol*. 2014 Sep;58(3):189-97. Epub 2014 Aug 2.
91. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet].
92. Pui S. Tan et al. Hormonal Therapeutics Enzalutamide and Abiraterone Acetate in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Post-docetaxel—an Indirect Comparison. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2014;8 29–36 doi: 10.4137/CMO.S13671.
93. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996 Nov;88(22):1623-34.
94. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jul;24(19):3089-94.
95. Kantoff PW, Schuetz T, Blumenstein BA, et al. Overall survival (OS) analysis of a phase II randomized controlled trial (RCT) of a poxviral-based PSA targeted immunotherapy in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2010 Mar;28(7):1099-105.
96. Bellmunt J, Rosenberg JE, Choueiri TK. Recent progress and pitfalls in testing novel agents in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):606-8.
97. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, et al. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998 May;16(5):1835-43.
98. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. Crawford ED. *J Natl Cancer Inst* 2006 Apr;98(8):516-21.
99. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013 Jan;368(2):138-48.
100. Ryan CJ, Fizazi K, Miller K, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-302, A randomized phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) patients (PTS) without prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2014 25((Suppl-4)): iv255-279.
101. Ryan CJ et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*, Volume 16, Issue 2, p152-160
102. Morris MJ. Radiographic Progression-Free Survival As a Response Biomarker in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: COU-AA-302 Results. *JCO* January 26, 2015 jco.ascopubs.org/.../01/.../JCO.2014.55.3875.abstract
103. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014 Oct;371(5):424-33.
104. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May;364(21):1995-2005.
105. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010 Oct;376(9747):1147-54.
106. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) Horizon Scanning in Oncology Second-line chemotherapy with kabazitaxel (Jevtana®) for the treatment of castration-resistant metastatic prostate cancer DSD: Horizon Scanning in Oncology Nr. 016 ISSN online 2076-5940 February, 2011.
107. Cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Issued: May 2012 **NICE technology appraisal guidance 255** guidance.nice.org.uk/ta255 NICE

108. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013 Sep;24(9):2402-8.
109. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 May;367(13):1187-97.
110. Noonan KL. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* first published online April 12, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt138
111. Schrader AJ. Enzalutamide in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone. *European Urology* Volume 65, Issue 1, January 2014, Pages 30–36
112. van Soest RJ. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *European Journal of Cancer* Volume 49, Issue 18, December 2013, Pages 3821–3830
113. Bahl et al. / *Cancer Treatment Reviews* 40 (2014) 170–177 <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/02/Abiraterone-Zytiga-pre-chemotherapy-Summary3.pdf>
114. Ludwig Boltzmann Gesellschaft in collaboration with HTA-Zentrum der Universität Bremen c/o Institut für Pharmakologie Horizon Scanning in Oncology. Abiraterone acetate (Zytiga™) as 2nd-line therapy for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel therapy November, 2011.
115. pCODR Final Economic Guidance Report - Abiraterone Acetate (Zytiga) for mCRPC pERC Meeting: September 19, 2013; Early Conversion: October 22, 2013 © 2013 pCODR | PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW
116. http://www.scottishmedicines.org/files/advice/cabazitaxel_Jevtana_FINAL_October_2011_for_website.pdf
117. Kearns B. Cabazitaxel for the second-line treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jun;31(6):479-88. doi: 10.1007/s40273-013-0050-9.
118. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) Horizon Scanning in Oncology Enzalutamide (Xtandi®) for patients with progressive castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy DSD: Horizon Scanning in Oncology Nr. 37 ISSN online 2076-5940 May, 2013.
119. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Extract of dossier assessment A13-06 Version 1.0 Abiraterone acetate (new therapeutic indication) – 11.04.2013 Benefit assessment acc. to § 35a Social Code Book V.

Dodatak I Osnovni pojmovi o lijekovima navedenim u preporukama stručnih i profesionalnih koji se primjenjuju u liječenju samog karcinoma kao i u liječenju bolnih koštanih metastaza a nisu navedeni pod 2.3.1

Radi lakšeg praćenja preporuka stručnih i profesionalnih društava, u nastavku se nalaze osnovni pojmovi o lijekovima koji se, osim spomenutih pod 2.1.5., primjenjuju u liječenju samog karcinoma kao i u liječenju bolnih koštanih metastaza.

a) lijekovi koji se primjenjuju u liječenju samog karcinoma

Docetaksel

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici (citostatici), biljni alkaloidi, taksani

Mehanizam djelovanja

djeluje poticanjem skupljanja tubulina u stabilne mikrotubule i inhibira njihovo razdvajanje što ima za posljedicu značajno smanjenje slobodnog tubulina. Vežanje docetaksela za mikrotubule ne mijenja broj protofilamenata.

Mitoksantron

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastik (citostatik), antraciklini, i srodne tvari.

Mitoksantron je antracenedion, antineoplastični lijek, koji se veže za nuklearnu DNK. Točan

mehanizam djelovanja nije bio u potpunosti objašnjen. Mitoksantron je inhibitor tipa II

topoizomeraze. On ometa DNK sintezu i DNK popravke kod zdravih i kanceroznih stanica.

Lijek ima citotoksični učinak na proliferirajuće i ne-proliferirajuće ljudske stanice u kulturi, što ukazuje da mitoksantron nije specifičan za stanični ciklus.

Karboplatina

Farmakoterapijska skupina: Citostatično-antineoplastični i imunosupresivni agensi, spojevi platine
Karboplatina ima biokemijska svojstva zbog kojih proizvodi predominantno poprečne veze unutar i između lanaca DNK.

Estramustin fosfat

Farmakoterapijska skupina: ostali antineoplastici

Estramustin fosfat (EMP) je jedinstven antitumorski lijek s dvostrukim mehanizmom djelovanja.

Estron i estradiol, proizvodi metabolizma estramustin fosfata, pokazuju antigonadotropni učinak s posljedičnim smanjenjem razine testosterona, sličan učinku nakon kirurške kastracije.

Estramustin, citotoksični metabolit nastao defosforilacijom izvorne tvari, podliježe daljnjem metabolizmu prelazeći u estromustin. Oba navedena metabolita imaju antimitotičke učinke u tumorskim stanicama. To ovisi o inhibiciji stvaranja mikrotubula u metafazi i razbijanju mikrotubula u interfazi. Učinci estramustina na mikrotubule su dokazani *in vivo* u ksenograftu humanog tumora prostate. Dokazano je da inhibicija polimerizacije mikrotubula nastaje zbog izravne interakcije estramustina s tubulinom. Dokazana je i interakcija estramustina i bjelančevina povezanih s mikrotubulima (MAP's).

Nedavno se pokazalo da estramustin mijenjajući funkciju P-glikoproteina u rezistentnim stanicama, povećava intracelularno nakupljanje lijeka i citotoksičnost istodobno primijenjenih citotoksičnih lijekova. Ova mogućnost može biti osnova sinergističkog učinka uočenog u stanicama humanog tumora prostate *in vitro* između estramustina i ostalih lijekova kao što su paklitaksel, vinblastin, etopozid i doksorubicin.

Ovu hipotezu podržavaju dokazi o sinergističkom učinku estramustina i etopozida *in vivo* protiv tumora prostate u štakora.

Prednizon

Farmakoterapijska skupina: Kortikosteroidi za sustavnu primjenu, glukokortikoidi

Prednizon je neflorirani glukokortikoid za sistemsku primjenu.

U dozama višim od onih supstitucijskih prednizon pokazuje brzi protuupalni (antieksudativno i antiproliferativno djelovanje) i odgođeni immunosupresivni učinak. On inhibira kemotaksiju u aktivnost stanica imunološkog sustava, oslobađa medijatore upalnih i imunoloških reakcija, npr. lizosomske enzime, prostaglandine i leukotriene.

Cjepivo sipuleucel-T

EMA ga je povukla 06.05.2015.na zahtjev proizvođača zbog komercijalnih razloga, stoga ga, unatoč prisutnosti u smjenicama, nećemo uvrstiti u preporuke.

Farmakoterapijska skupina: Immunostimulatori, drugi immunostimulatori

Mehanizam djelovanja

Autologna stanična imunoterapija razvijena s ciljem poticanja imunološkog odgovora na prostatičnu kiselu fosfatazu (PAP), antigen izražen na većini stanica raka prostate. Mononuklearne stanice periferne krvi prikupljene od bolesnika uzgojene su u kulturi pomoću PAP-GM-CSF-a, složenog proteina koji se sastoji od PAP antigena povezanog s čimbenikom poticanja kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF) koji aktivira imunološke stanice. Tijekom *ex vivo* uzgoja u kulturi pomoću PAP-GM-CSF-a, aktivirane antigen prezentirajuće stanice preuzimaju i pretvaraju rekombinantne ciljne antigene u peptide koji se tada prezentiraju T stanicama. Karakterizacija proizvoda pokazuje da PAP i PAP-GM-CSF specifične T-stanice nastaju tijekom liječenja te se nalaze u perifernoj krvi bolesnika nakon liječenja lijekom.

b) lijekovi koji se primjenjuju u liječenju bolnih koštanih metastaza

Česte komplikacije zbog koštanih metastaza uključuju bol u kostima, vertebralni kolaps ili deformitet, patološke prijelome i kompresiju leđne moždine.

Predstojeća kompresija leđne moždine je hitan slučaj. Mora se rano prepoznati a i bolesnici trebaju biti educirani da prepoznaju znakove upozorenja. Kod sumnje, moraju se dati visoke doze kortikosteroida i obaviti magnetsku rezonanciju u najkraćem mogućem roku. Treba planirati sustavnu neurokiruršku konzultaciju kako bi se raspravila moguća dekompresija, nakon koje slijedi iradijacija vanjskim snopom.

Radioterapija vanjskim snopom sa ili bez sustavne terapije je liječenje izbora.

Radij 223 (od EMA-e odobren Xofigo, u SAD-u Alpharadin)

Farmakoterapijska skupina: razni terapijski radiofarmaci

Mehanizam djelovanja

terapijski radiofarmak koji emitira alfa čestice.

Njegov djelatni dio je izotop radij-223 (u obliku radij-223 diklorida) koji oponaša kalcij i selektivno cilja kosti, točnije područja koštanih metastaza, tako što stvara komplekse s koštanim mineralom hidroksiapatitom. Visok linearni prijenos energije alfa-emitera (80 keV/mikrometar) dovodi do velike učestalosti prekida dvostruke uzvojnice DNK u okolnim tumorskim stanicama, s posljedičnim jakim citotoksičnim učinkom. Dodatni učinci na tumorski mikrookoliš uključujući osteoblaste i osteoklaste također doprinose *in vivo* djelotvornosti. Domet alfa-čestica iz radija-223 manji je od 100 mikrometara (manje od promjera 10 stanica) što smanjuje oštećenje okolnog normalnog tkiva.

Denosumab

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje bolesti kosti – ostali lijekovi koji djeluju na koštanu strukturu i mineralizaciju

Mehanizam djelovanja

Denosumab je humano monoklonsko antitijelo (IgG2) usmjereno na RANKL(engl. Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), za koji se veže visokim afinitetom i specifičnošću, sprječavajući aktivaciju njegovog RANK receptora na površini prekursora osteoklasta i na osteoklastima. Sprječavanje RANKL/RANK interakcije inhibira stvaranje osteoklasta te njihovu funkciju i preživljavanje te stoga smanjuje resorpciju kosti u kortikalnoj i trabekularnoj kosti.

Zolendronična kiselina

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati

Zoledronatna kiselina pripada skupini bisfosfonata i djeluje prvenstveno na kost. Ona je inhibitor osteoklastične resorpcije kosti.

Selektivno djelovanje bisfosfonata na kost temelji se na njihovom velikom afinitetu za mineraliziranu kost, no točan molekularni mehanizam koji dovodi do inhibicije osteoklastične aktivnosti još nije jasan.

Također ima nekoliko antitumorskih svojstava koja bi mogla pridonositi njezinoj cjelokupnoj djelotvornosti u liječenju metastatske koštane bolesti. U nekliničkim ispitivanjima pokazala je sljedeća svojstva:

- *in vivo*: inhibicija osteoklastične resorpcije kosti, koja mijenja mikrookoliš koštane srži i čini je manje pogodnom za rast tumorskih stanica, antiangiogeno djelovanje i analgetsko djelovanje.
- *in vitro*: inhibicija proliferacije osteoblasta, izravno citostatsko i proapoptotsko djelovanje na tumorske stanice, sinergistički citostatski učinak s drugim antitumorskim lijekovima, antiadhezivno/antiinvazivno djelovanje.