

LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji i jedną linię terapii inhibitorem PARP z wykorzystaniem substancji: 1) apalutamid; 2) darolutamid; 3) enzalutamid; 4) olaparyb; 5) niraparyb + octan abirateronu; 6) talazoparyb. W leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) stosowany jest apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid. W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) stosowany jest apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid. W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) stosowany jest enzalutamid albo olaparyb albo niraparyb + octan abirateronu albo talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem. W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowym antyandrogenem oraz inhibitorem PARP. 1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe	1. Dawkowanie leków U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH. 1) apalutamid: zalecana dawka dobową wynosi 240 mg. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. 2) darolutamid: zalecana dawka wynosi 600 mg (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. Lek należy połykać w całości z pokarmem. U pacjentów z mHSPC leczenie darolutamidem powinno być prowadzone zgodnie z ChPL (dotyczy wszystkich wskazań dla darolutamidu). Leczenie mHSPC należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, nawet jeśli podanie kolejnego kursu docetakselu jest opóźnione lub leczenie	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia PSA; 4) oznaczenie stężenia testosteronu; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem lub talazoparybem także wyliczenie klirensu kreatyniny); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) scyntygrafia kości; 10) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w zależności od sytuacji klinicznej); 11) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (w przypadku leczenia

(1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) ukończony 18. rok życia; 3) stan sprawności: a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), - albo b) 0-2 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem), olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem (mCRPC); 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii; 7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji 1.2.1. Chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami apalutamidem albo enzalutamidem albo darolutamidem albo	docetakselem przedwcześnie zakończono. 3) enzalutamid: zalecana dawka wynosi 160 mg (cztery tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. Leków hormonalnych nowej generacji nie należy stosować równocześnie z docetakselem (za wyjątkiem darolutamidu w mHSPC) ani innymi antyandrogenami lub inhibitorami CYP17. 4) olaparyb: zalecana dawka wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. Lek stosuje się w monoterapii (za wyjątkiem leczenia skojarzonego z analogiem lub antagonistą LHRH). 5) niraparyb + octan abirateronu: dawka początkowa obejmuje podanie raz dziennie dwóch tabletek zawierających w jednej tabletkę 2 substancje czynne (1 tabletkę: niraparyb 100 mg + octan abirateronu 500 mg) oraz 10 mg prednizonu/prednizolonu. W razie konieczności możliwe jest zastosowanie tabletek o obniżonej zawartości niraparybu (niraparyb 50 mg + octan abirateronu 500 mg). Niedopuszczalne jest zastosowanie niraparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu przy użyciu dwóch oddzielnych tabletek (tabletki zawierającej niraparyb i osobno tabletki zawierającej octan abirateronu). 6) talazoparyb w skojarzeniu z	apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC); 12) rentgenografia lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC; 13) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do programu. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwiać późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST lub PCWG. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem [w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem), albo olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem]; 2) oznaczenie stężenia bilirubiny [w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem)]; 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej [w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem)]; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej [w przypadku leczenia
---	---	---

darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem 1) stadium wrażliwości na kastrację; 2) udokumentowana możliwość rozpoczęcia leczenia docetakselem (w przypadku leczenia darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem); 3) zakończone leczenie docetakselem albo decyzja lekarza o odstąpieniu od stosowania docetakselu wraz z jej uzasadnieniem (w przypadku leczenia apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem); 4) brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprywacją androgenów przed włączeniem do programu; 5) obecność przerzutów potwierdzona w badaniu scyntygrafii kości lub przerzutów do tkanek miękkich lub przerzutów trzewnych w badaniach obrazowych (TK/MR), w przypadku występowania wyłącznie przerzutów do węzłów chłonnych do programu mogą zakwalifikować się jedynie pacjenci z przerzutami nieregionalnymi (tj. występującymi powyżej rozwidlenia aorty); 6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej; 7) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprywacją androgenów (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej; 8) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu w chorobie przerzutowej; 9) niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu lub profilaktyce osteoporozy); 1.2.2. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia	enzalutamidem: zalecana dawka to 0,5 mg talazoparybu w skojarzeniu ze 160 mg enzalutamidu raz na dobę. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. 2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem)]; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem także wyliczenie klirensu kreatyniny); 6) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania laboratoryjne wykonuje się: - badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych; - przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem), - morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem). 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, a w przypadku wskazań klinicznych decyzją lekarza kolejne oznaczenia mogą być wykonywane częściej; 2) badania obrazowe (RTG/TK/MR) w
---	--	---

testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml; 3) brak przerzutów odległych (cecha M0, dopuszczalne są jedynie przerzuty w węzłach chłonnych poniżej rozwidlenia aorty, o ile w krótkim wymiarze mają mniej niż 2 cm – cecha N1) na podstawie scyntygrafii kości oraz tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub rentgenografii klatki piersiowej; 4) wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤ 10 miesięcy; 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu; 6) brak napadów padaczkowych w wywiadzie lub innych czynników predysponujących do ich wystąpienia (w przypadku leczenia apalutamidem albo enzalutamidem). 1.2.3. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami enzalutamidem przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) lub po zastosowaniu docetakselu 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml		zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy; 3) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy; 4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej. Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) całkowita odpowiedź (CR), b) częściowa odpowiedź (PR) albo nonCR/nonPD, c) stabilizacja (SD) albo non/CR/nonPD, d) progresja (PD), e) całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania
--	--	---

lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 3) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu. 1.2.4. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami olaparybem 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 3) progresja choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji (możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii); 4) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>; 5) u chorych z klirensiem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej. 1.2.5. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie		programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
---	--	---

na etapie mCRPC) niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem

- 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;
- 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml
lub
progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;
- 3) nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii w I linii leczenia mCRPC);
- 4) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem pacjentów, którzy kontynuują leczenie mCRPC rozpoczęte maksymalnie 4 miesiące wstecz, o ile w trakcie leczenia pacjent nie doznał progresji choroby (nie jest konieczne wykonywanie badań obrazowych, chyba że występują wskazania kliniczne do ich wykonania)) w przypadku leczenia niraparybem + octanem abirateronu;
- 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu w przypadku leczenia talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem;
- 6) niestosowanie wcześniejszego leczenia niesteroidowymi antyandrogenami;
- 7) niestosowanie wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP;
- 8) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2* w przypadku leczenia niraparybem + octanem abirateronu;
- 9) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genach HRR (*BRCA2*, *ATM*, *CDK12*, *CHECK2*, *BRCA1*, *PALB2*, *RAD51C*) w przypadku leczenia talazoparybem w

skojarzeniu z enzalutamidem; 10) u chorych z klirensiem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Czas leczenia w programie Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, o których mowa w pkt 3. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: a) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii lub b) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym); 2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:		
--	--	--

a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), albo b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem), olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem (mCRPC); 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze; 4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia; 6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.		
--	--	--