

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

<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p>W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji i jedną linię terapii inhibitorem PARP z wykorzystaniem substancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) apalutamid;</li> <li>2) darolutamid;</li> <li>3) enzalutamid;</li> <li>4) olaparyb;</li> <li>5) niraparyb + octan abirateronu;</li> <li>6) talazoparyb.</li> </ol> <p>W leczeniu <b>wrażliwego na kastrację</b> raka gruczołu krokowego z <b>przerzutami</b> (mHSPC) stosowany jest <b>apalutamid</b> albo <b>darolutamid</b> albo <b>enzalutamid</b>.</p> <p>W leczeniu <b>opornego na kastrację</b> raka gruczołu krokowego <b>bez przerzutów</b> (nmCRPC) stosowany jest <b>apalutamid</b> albo <b>darolutamid</b> albo <b>enzalutamid</b>.</p> <p>W leczeniu <b>opornego na kastrację</b> raka gruczołu krokowego z <b>przerzutami</b> (mCRPC) stosowany jest <b>enzalutamid</b> albo <b>olaparyb</b> albo <b>niraparyb + octan abirateronu</b> albo <b>talazoparyb</b> w skojarzeniu z <b>enzalutamidem</b>.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowym antyandrogenem oraz inhibitorem PARP.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>apalutamid:</b> zalecana dawka dobową wynosi 240 mg. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu.</li> <li>2) <b>darolutamid:</b> 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.</li> </ol> <p>U pacjentów z mHSPC leczenie darolutamidem należy rozpocząć w skojarzeniu z docetakselem. Pierwszy z 6 cykli docetakselu należy podać w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia darolutamidem. Leczenie mHSPC należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, nawet jeśli podanie kolejnego kursu docetakselu jest</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie stężenia PSA;</li> <li>4) oznaczenie stężenia testosteronu;</li> <li>5) oznaczenie stężenia kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem lub talazoparybem także wyliczenie klirensu kreatyniny);</li> <li>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>9) scyntygrafia kośćca;</li> <li>10) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w zależności od sytuacji klinicznej);</li> <li>11) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem,</li> </ol>

<p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;</li> <li>2) ukończony 18. rok życia;</li> <li>3) stan sprawności:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), albo</li> <li>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);</li> </ol> </li> <li>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</li> <li>6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;</li> <li>7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</li> <li>8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.</li> </ol> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji</b></p> <p><b>1.2.1. Chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami apalutamidem albo enzalutamidem albo darolutamidem w</b></p>	<p>opóźnione lub leczenie docetakselem przedwcześnie zakończono.</p> <p>3) <b>enzalutamid:</b> zalecana dawka wynosi 160 mg (cztery tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p>Leków hormonalnych nowej generacji nie należy stosować równocześnie z docetakselem (za wyjątkiem darolutamidu w mHSPC) ani innymi antyandrogenami lub inhibitorami CYP17.</p> <p>4) <b>olaparyb:</b> 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).</p> <p>5) <b>niraparyb + octan abirateronu:</b> 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).</p>	<p>enzalutamidem chorych na nmCRPC);</p> <p>12) rentgenografia lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC);</p> <p>13) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do programu.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST lub PCWG.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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);</li> <li>2) oznaczenie stężenia bilirubiny (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem));</li> <li>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem));</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem));</li> </ol>
---	--	--

<p><b>skojarzeniu z docetakselem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stadium wrażliwości na kastrację;</li> <li>2) udokumentowana możliwość rozpoczęcia leczenia docetakselem (w przypadku leczenia darolutamidem);</li> <li>3) zakończone leczenie docetakselem albo decyzja lekarza o odstąpieniu od stosowania docetakselu wraz z jej uzasadnieniem (w przypadku leczenia apalutamidem albo enzalutamidem);</li> <li>4) brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprywacją androgenów przed włączeniem do programu;</li> <li>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);</li> <li>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;</li> <li>7) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprywacją androgenów (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej;</li> <li>8) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu w chorobie przerzutowej;</li> <li>9) niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu lub profilaktyce osteoporozy);</li> </ol> <p><b>1.2.2. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ol>	<p>6) <b>talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem</b>: zalecana dawka to 0,5 mg talazoparybu w skojarzeniu ze 160 mg enzalutamidu raz na dobę. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leków</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>5) oznaczenie stężenia kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem także wyliczenie klirensu kreatyniny);</p> <p>Badania laboratoryjne wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych;</li> <li>– przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem),</li> <li>– 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).</li> </ul> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, a w przypadku wskazań klinicznych decyzją lekarza kolejne oznaczenia mogą być wykonywane częściej;</li> <li>2) badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy;</li> <li>3) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy;</li> </ol>
--	---	--

<p>w pkt 2;</p> <p>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 &gt;2 ng/ml;</p> <p>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;</p> <p>4) wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) <math>\leq</math> 10 miesięcy;</p> <p>5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu;</p> <p>6) brak napadów padaczkowych w wywiadzie lub innych czynników predysponujących do ich wystąpienia (w przypadku leczenia apalutamidem albo enzalutamidem).</p> <p><b>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</b></p> <p>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;</p> <p>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 &gt;2 ng/ml</p> <p>lub</p> <p>progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w</p>		<p>4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji.</p> <p>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:</p> <p>a) całkowita odpowiedź (CR),</p> <p>b) częściowa odpowiedź (PR) albo nonCR/nonPD,</p> <p>c) stabilizacja (SD) albo non/CR/nonPD,</p> <p>d) progresja (PD),</p> <p>e) całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS).</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej</p>
--	--	--

<p>badaniach obrazowych;</p> <p>3) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu.</p> <p><b>1.2.4. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami olaparybem</b></p> <p>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;</p> <p>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 &gt;2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>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);</p> <p>4) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>;</p> <p>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.</p> <p><b>1.2.5. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie na etapie mCRPC) niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem</b></p>		<p>udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>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.</p>
---	--	--

- 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:

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