Załącznik B.56.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU  W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii, jedną linię terapii inhibitorem PARP z wykorzystaniem substancji:   * + - 1. apalutamid;       2. darolutamid;       3. enzalutamid;       4. kabazytaksel;       5. olaparyb.   W leczeniu **wrażliwego na kastrację** raka gruczołu krokowego **z przerzutami** (mHSPC) stosowany jest **apalutamid.**  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 **kabazytaksel** albo **olaparyb.**  W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowymi antyandrogenami.   1. **Kryteria kwalifikacji**   Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.   * 1. **Ogólne kryteria kwalifikacji**      + 1. histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;        2. wiek ≥ 18 lat;        3. stan sprawności:           1. 0-1według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (nmCRPC), darolutamidem, enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu)   albo   * + - * 1. 0-2według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytakselem, olaparybem;       1. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);       2. brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;       3. nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwskazanie do zastosowania terapii;       4. nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;       5. brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.   1. **Szczegółowe kryteria kwalifikacji**      1. **Chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (z ang. low volume disease) apalutamidem**          1. stadium wrażliwości na kastrację;         2. udokumentowane przeciwskazania do zastosowania docetakselu;         3. brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprywacją androgenów przed włączeniem do programu;         4. występowanie ≥ 1 przerzutu do kości (jeśli jest ich ≥ 4 to zmiany muszą być ograniczone do kręgosłupa i miednicy) w badaniu scyntygraficznym;         5. nieobecność przerzutów w narządach miąższowych (dopuszczalne przerzuty w węzłach chłonnych);         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 (kastracja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej;         8. niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu;         9. niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy);         10. brak napadów padaczkowych w wywiadzie lub innych czynników predysponujących do ich wystąpienia.      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 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).      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   lub  progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;   * + - 1. niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu.     1. **Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego** **z przerzutami kabazytakselem (leczonych wcześniej docetakselem)**        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;   * + - 1. aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) nie większa niż 1,5-krotna wartość górnego zakresu normy, a w przypadku niespełnienia tego kryterium konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL;       2. stężenie bilirubiny całkowitej w granicach normy, a w przypadku gdy stężenie bilirubiny przekracza wartość górnego zakresu normy, ale nie jest większe niż 3-krotna wartość górnego zakresu normy, konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL; nie wolno stosować leku, gdy stężenie bilirubiny przekracza 3-krotną wartość górnego zakresu normy.     1. **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;   * + - 1. 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);       2. obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*;       3. u chorych z klirensem 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.   1. **Czas leczenia w programie**   W przypadku zastosowania apalutamidu albo darolutamidu albo enzalutamidu albo kabazytakselu albo olaparybu leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.   1. **Kryteria wyłączenia z programu**    * + 1. progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: 2. 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   1. progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym);    * + 1. utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:           1. do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (nmCRPC), darolutamidem, enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu)   albo   * + - * 1. do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytakselem, olaparybem;       1. wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;       2. wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;       3. wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;       4. klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;       5. brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy. | 1. **Dawkowanie**   U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.   * + - 1. **apalutamid:** zalecana dawka wynosi 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. 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.       3. **enzalutamid:** zalecana dawka wynosi 160 mg (cztery kapsułki lub tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu.   Leków hormonalnych nowej generacji nie należy stosować łącznie z docetakselem ani innymi antyandrogenami lub inhibitorami CYP17.   * + - 1. **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).       2. **kabazytaksel:** zalecana dawka wynosi 25 mg/m2 pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylnej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.   Czas od zakończenia chemioterapii z udziałem docetakselu powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie.  Premedykacja:  w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem leku kabazytaksel poprzez dożylne podanie następujących produktów leczniczych:   * + - * 1. lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfenyraminy lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania),         2. kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz antagonista receptora H2 (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania).  1. **Modyfikacja dawkowania leków**   Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. | 1. **Badania przy kwalifikacji**    * + 1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;        2. morfologia krwi z rozmazem;        3. oznaczenie stężenia PSA;        4. oznaczenie stężenia testosteronu;        5. oznaczenie stężenia kreatyniny (oraz wyliczenie klirensu kreatyniny);        6. oznaczenie stężenia bilirubiny;        7. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;        8. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;        9. scyntygrafia kośćca;        10. obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w zależności od sytuacji klinicznej);        11. tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (w przypadku leczenia 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.   1. **Monitorowanie leczenia**   **2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa**   * + - 1. morfologia krwi z rozmazem (w przypadku leczenia kabazytakselem, olaparybem);       2. oznaczenie stężenia bilirubiny (w przypadku leczenia kabazytakselem);       3. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia kabazytakselem);       4. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (w przypadku leczenia kabazytakselem);       5. oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem);   Badania laboratoryjne wykonuje się:  badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych;  przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia kabazytakselem;  morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia olaparybem).  **2.2. Monitorowanie skuteczności**   * + - 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 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:   1. całkowita odpowiedź (CR), 2. częściowa odpowiedź (PR) albo nonCR/nonPD, 3. stabilizacja (SD) albo non/CR/nonPD, 4. progresja (PD), 5. całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS). 6. **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 programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 2.2 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. |