Załącznik B.56.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO** | | |
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU**  **W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| 1. **Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (****apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem) lub z przerzutami (octanem abirateronu albo enzalutamidem) przed stosowaniem chemioterapii, w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu**    1. **Kryteria kwalifikacji**   Do leczenia apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem albo octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy spełniający poniższe kryteria:   * + - 1. histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;       2. 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 3;       3. progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, *z* udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml;          1. **w przypadku leczenia raka gruczołu krokowego bez przerzutów:**   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),  wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤ 10 miesięcy,  albo   * + - * 1. **w przypadku leczenia raka gruczołu krokowego z przerzutami przed stosowaniem chemioterapii:**   lub wystąpienie objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych,  zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie,  nieleczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości);  albo   * + - * 1. **w przypadku leczenia raka gruczołu z przerzutami w trakcie lub po stosowaniu chemioterapii z udziałem docetakselu:**   lub wystąpienie objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;   * + - 1. stan sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG;       2. wiek powyżej 18. roku życia.   Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.  Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem albo octanem abirateronu w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.  W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowymi antyandrogenami.   * 1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.   * 1. **Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu**      + 1. obecność przerzutów odległych (cecha M1) - wymaganie bezwzględne tylko w przypadku leczenia raka gruczołu krokowego bez przerzutów;        2. nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;        3. ciężka niewydolność nerek (wymagane w przypadku apalutamidu albo enzalutamidu) lub ciężkie zaburzenia wątroby zgodnie z zapisami ChPL;        4. niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;        5. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;        6. rozpoznanie raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego;        7. wcześniejsze leczenie z zastosowaniem:           1. inhibitorów CYP17,           2. enzalutamidu albo apalutamidu albo darolutamidu,           3. radiofarmaceutyków,           4. wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego powyżej 7 dni (wymagane w przypadku leczenia octanem abirateronu),        8. napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia (wymagane w przypadku apalutamidu albo enzalutamidu);        9. aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy (wymagane w przypadku leczenia octanem abirateronu);        10. stężenie potasu poniżej dolnej granicy normy (wymagane w przypadku leczenia octanem abirateronu).   2. **Kryteria wyłączenia z programu**       + 1. wystąpienie przerzutów do kości ocenione za pomocą scyntygrafii i potwierdzone dodatkowym badaniem obrazowym (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) - **wymaganie bezwzględne tylko w przypadku leczenia raka gruczołu krokowego** **bez przerzutów (apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem) w sytuacji niejednoznacznego wyniku scyntygrafii kości;**        2. wystąpienie progresji choroby ustalone na podstawie klasyfikacji RECIST;        3. progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml;        4. wystąpienie objawów nadwrażliwości na apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid albo octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;        5. wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;        6. pogorszenie stopnia sprawności, według klasyfikacji ECOG, do stanu 2, 3 lub 4;        7. rezygnacja świadczeniobiorcy.  1. **Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu  Ra-223**     1. **Kryteria kwalifikacji**   Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:   * + - 1. histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego;       2. kastracyjne stężenie testosteronu (poniżej 50 ng/dl) w wyniku prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego (farmakologiczne leczenie kastracyjne powinno być kontynuowane)   lub  po wykonanej kastracji chirurgicznej;   * + - 1. progresja po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego (innych niż analogi LHRH) z powodu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w tym leczenie docetakselem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223. Jeśli pacjent przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223 przyjmował octan abirateronu z prednizonem/prednizolonem, należy zapewnić minimum 5 dniowy odstęp między podaniem ostatniej dawki octanu abirateronu z prednizonem/prednizolonem, a pierwszej dawki dichlorku radu-223.   Dopuszcza się zastosowanie dichlorku radu-223 bez zastosowania wcześniejszych dwóch linii leczenia systemowego pod warunkiem braku możliwości zastosowania innej metody leczenia systemowego, co oznacza obecność przeciwwskazań medycznych;   * + - 1. progresja nowotworu definiowana jest jako:          1. wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 2 ng/ml   lub   * + - * 1. wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych;       1. potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości;       2. bóle kostne wymagające:          1. stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego lub          2. paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;       3. brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;       4. stan sprawności ogólnej 0-2 według ECOG;       5. wiek pacjenta: 18 lat i powyżej;       6. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:          1. liczba płytek krwi większa lub równa 1,0 x 105/mm3,          2. bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa 1500/mm3,          3. stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;       7. stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 1,5 GGN;       8. aktywność AspAT i AlAT mniejsze lub równe 2,5 GGN;       9. stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5 GGN;       10. oczekiwany czas przeżycia dłuższy niż 6 miesięcy.   1. **Określenie czasu leczenia w programie**   Leczenie w programie obejmuje 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni, chyba że w oparciu o kryteria zakończenia udziału w programie, określone w pkt 4.4., zostanie podjęta decyzja o wyłączeniu pacjenta z programu.   * 1. **Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu**   Do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:   * + - 1. współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry);   albo  wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji;   * + - 1. wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią, które nie ustępują w ciągu 4 tygodni od przerwania leczenia (z wyjątkiem utrzymującej się neuropatii);       2. leczenie z zastosowaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach tego programu;       3. jednoczesne stosowanie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analog LHRH);       4. kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagająca zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie dichlorkiem radu Ra-223 może zostać podjęte po skutecznym zakończeniu leczenia miejscowego);       5. obecność przerzutów do mózgu niekontrolowanych leczeniem miejscowym;       6. obecność co najmniej jednego z następujących schorzeń współistniejących:          1. niekontrolowana infekcja,          2. niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA,          3. choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,          4. mielodysplazja szpiku;       7. niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;       8. obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania dichlorku radu Ra-223.   1. **Kryteria zakończenia udziału w programie**   Leczenie pacjenta w programie zostaje zakończone, jeżeli w trakcie tego leczenia wystąpi co najmniej jedno z następujących kryteriów:   * + - 1. wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności hematologicznej tj. neutropenii lub trombocytopenii w stopniu 3 lub 4 wg CTC, utrzymujące się pomimo podjętego leczenia objawowego przez okres powyżej 14 dni   lub  utrzymywanie się pomimo podjętego leczenia objawowego innej toksyczności w stopniu 4 wg CTC przez okres powyżej 7 dni;   * + - 1. rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego   - z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe;   * + - 1. progresja choroby definiowana jako:          1. progresja PSA rozumiana jako postępujące zwiększenie stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, z co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi być większa 5 ng/ml   oraz   * + - * 1. pogorszenie stanu sprawności ogólnej o co najmniej 2 stopnie wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej;       1. niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;       2. kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, która nie może zostać zaopatrzona miejscowo lub której zaopatrzenie wymagałoby opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie;       3. jakiekolwiek inne poważne schorzenie, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia dichlorkiem radu Ra-223. | 1. **Dawkowanie w opornym na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem) lub z przerzutami (octanem abirateronu albo enzalutamidem) przed stosowaniem chemioterapii, w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu**   **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.  U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.  Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym W Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnej na dzień wydania decyzji.  **Darolutamid:** Zalecana dawka to 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 chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.  Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym W Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnej na dzień wydania decyzji.  **Enzalutamid:** Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki lub tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu.  U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.  Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym W Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnej na dzień wydania decyzji.  **Octan abirateronu:**  Zalecana dawka wynosi 1000 mg i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).  Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.  U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.  Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym W Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnej na dzień wydania decyzji.   1. **Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223**   Lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq/kg mc.  Dawka leku nie może być modyfikowana.  W przypadku wystąpienia działań niepożądanych kolejna dawka leku może być podana z opóźnieniem, jednak nie może ono wynieść więcej niż 4 tygodnie.  Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa powyżej jest:   * + - * 1. w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC,         2. w przypadku toksyczności innych niż hematologiczne: działanie powinno zmniejszyć się do stopnia 2 wg CTC w przypadku działań żołądkowo-jelitowych lub stopnia 3 wg CTC w przypadku pozostałych działań,         3. w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli zaopatrzenie pacjenta nie spowoduje opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie,         4. w przypadku złamania kostnego, do którego dojdzie w trakcie leczenia, podanie kolejnej dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania. | 1. **Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem) lub z przerzutami (octanem abirateronu albo enzalutamidem) przed stosowaniem chemioterapii, w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu**    1. **Badania przy kwalifikacji**       * 1. histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;         2. ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia;         3. scyntygrafia kośćca (badanie aktualne);         4. obrazowanie (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny – aktualne wyniki badań);         5. oznaczenie stężenia PSA i testosteronu.    2. **Monitorowanie leczenia**   Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:   * + - 1. oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące;       2. obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji;       3. inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;       4. scyntygrafia po 6 miesiącach od włączania do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej.       5. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc (wymagane w przypadku leczenia octanem abirateronu).   1. **Monitorowanie programu**      + 1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).        2. Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych – SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki 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).  1. **Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223**    1. **Badania przy kwalifikacji**        * 1. badania laboratoryjne wykonuje się maksymalnie na 2 tygodnie przed kwalifikacją do programu, badania obrazowe (z wyjątkiem scyntygrafii) na 2 miesiące przed kwalifikacją do programu, scyntygrafię wykonuje się maksymalnie na 3 miesiące przed kwalifikacją pacjenta do programu.         2. w ramach kwalifikacji pacjenta do programu wykonuje się następujące badania:            1. morfologia krwi z rozmazem,            2. oznaczenie stężenia PSA,            3. oznaczenie w surowicy stężenia: bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, testosteronu,            4. oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT),         3. scyntygrafia kości,         4. tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy,         5. RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej.    2. **Monitorowanie leczenia**       * 1. w ramach monitorowania leczenia w programie każdorazowo przed podaniem kolejnej dawki leku wykonuje się następujące badania:            1. morfologia krwi z rozmazem,            2. oznaczenie w surowicy stężenia bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej,            3. oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT),         2. oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni;         3. po zakończeniu leczenia w programie, w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki leku, jednorazowo wykonuje się badania określone w pkt 1);         4. inne badania w razie wskazań klinicznych, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego. 2. **Monitorowanie programu**    * + 1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.        2. Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) 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 Narodowy Fundusz Zdrowia. |