

Wojciech Rogowski, Łukasz Grzęda, Jakub Żołnierek

Oddział Onkologii Klinicznej, Magodent Sp. z o.o., Warszawa

Systemowe leczenie chorych na rozsialego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego — możliwości leczenia drugiej linii w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia

Management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer — second-line treatment options according to the Polish National Health Found therapeutic program

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rogowski W, Grzęda Ł, Żołnierek J. Management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer — second-line treatment options according to the Polish National Health Found therapeutic program. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 148–155. DOI: 10.5603/OCP.2018.0017.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Wojciech Rogowski
Oddział Onkologii Klinicznej,
Magodent Sp. z o.o. Warszawa
e-mail: wojciech.rogowski.apple@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych wśród mężczyzn na całym świecie. Zgodnie z zaleceniami ESMO leczenie systemowe chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC) obejmuje leczenie hormonalne, radionuklidy oraz immunoterapię, a wybór odpowiedniej metody zależy między innymi od objawów klinicznych choroby oraz obecności przerzutów odległych. Obowiązujące w Polsce zalecenia leczenia systemowego CRPC różnią się, głównie z powodu odmiennych warunków refundacji poszczególnych leków. Celem dwóch kolejnych publikacji jest przedstawienie możliwości leczenia systemowego chorych na CRPC w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia. W pierwszym z artykułów przedstawiono leczenie drugiej linii.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, leczenie systemowe, druga linia

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most common malignancies among men worldwide. According to ESMO recommendations, systemic treatment of castrate-resistant prostate cancer (CRPC) patients includes hormonal treatment, radionuclides and immunotherapy, and the choice of appropriate method depends, among others, on clinical symptoms of disease and possible presence of distant metastases. Polish recommendations regarding systemic treatment of CRPC are different, mainly due to distinct reimbursement conditions for individual drugs. The purpose of subsequent two publications is to present the options of systemic treatment for CRPC patients within the Polish National Health Fund drug program. The first of the articles presents second-line treatment.

Key words: prostate cancer, castration-resistant prostate cancer, systemic treatment, second-line setting

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2450-1646

Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych wśród mężczyzn na całym świecie i jedną z najczęstszych przyczyn zgonów

z powodu choroby nowotworowej [1–5]. Ze względu na to, że należy do nowotworów hormonozależnych, głównym celem leczenia jest kastracja (chirurgiczna lub farmakologiczna) — uzyskanie stężenia testosteronu niższego niż 50 ng/dl (< 1,7 nmol/l), określanego

mianem stężenia kastracyjnego. Kastracja farmakologiczna polega na stosowaniu agonistów i antagonisty gonadoliberyn (LHRH, *luteinising hormone releasing hormone*) [1, 4–8]. Postępowanie to umożliwia uzyskanie kontroli nad chorobą u większości mężczyzn (> 90%) z zaawansowanym rakiem stercza. U przeważającej części chorych ostatecznie jednak rozwinię się rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, *castrate-resistant prostate cancer*), a mediana czasu do wystąpienia tego stanu wynosi 18–24 miesięcy [6].

Standardem leczenia chorych na pierwotnie uogólnionego raka gruczołu krokowego jest skojarzenie docetakselu z kastracją farmakologiczną. Docetaksel stosuje się w tym wskazaniu już od kilkunastu lat, to jest od momentu publikacji wyników prospektywnego badania klinicznego z losowym doborem próby TAX327. W badaniu tym wykazano, że stosowanie docetakselu prowadzi do zmniejszenia względnego ryzyka zgonu o 21% w porównaniu z mitoksantronem [1–5]. U chorych po niepowodzeniu leczenia docetakselem możliwe jest zastosowanie różnych opcji terapeutycznych. Należą do nich: ponowne zastosowanie taksoidu (kabazytakselu lub reindukcji leczenia docetakselem), leczenie hormonalne nowej generacji (octan abirateronu i/lub enzalutamid) oraz immunoterapia — autologiczna szczepionka oparta na zmodyfikowanych biologicznie w warunkach *ex vivo* komórkach dendrytycznych (Sipuleucel-T) [1, 4, 5, 7].

Od listopada 2017 roku enzalutamid jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 25 października 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.105, zał. B.56) [8].

Celem niniejszej publikacji jest przedstawienie możliwości systemowego leczenia chorych na CRPC w drugiej linii, po niepowodzeniu leczenia docetakselem.

Leczenie systemowe drugiej linii

Strategia leczenia systemowego CRPC drugiej linii zależy w dużym stopniu od leków wcześniej stosowanych u chorego. U mężczyzn leczonych w pierwszej linii docetakselem skutecznym lekiem w drugiej linii może być — również należący do grupy taksoidów — cytotoksyczny kabazytaksel. W prospektywnym badaniu klinicznym z losowym doborem próby TROPIC dzięki zastosowaniu kabazytakselu uzyskano poprawę mediany całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) w porównaniu z mitoksantronem (15 wobec 13 mies.; redukcja względnego ryzyka zgonu o 30%), z neutropenią jako najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, znacznie ograniczającym możliwości leczenia — zwłaszcza u chorych poddanych wcześniejszej chemioterapii [1, 9].

Octan abirateronu jest wybiórczym inhibitorem cytochromu P450 c17 (CYP17) — enzymu biorącego udział w syntezie androgenów w jądrach, nadnerczach oraz komórkach raka gruczołu krokowego. Pierwszym etapem oceny skuteczności octanu abirateronu była analiza efektywności stosowania tego leku w populacji chorych na CRPC po niepowodzeniu chemioterapii. Do badania COU-AA-301 włączono 1195 chorych na rozsiały CRPC z progresją choroby (biochemiczną lub radiologiczną) pomimo uprzedniego stosowania docetakselu. Chorych podzielono losowo w stosunku 2 : 1 na grupy: otrzymującą abirateron z prednizonem (odpowiednio: 1000 mg/d. i 10 mg/d.) lub placebo i prednizon. W grupie chorych leczonych abirateronem wykazano:

- zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 26% [iloraz hazardu (HR, *hazard ratio*) — 0,74; 95-proc. przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,64–0,86] i zwiększenie mediany całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) z 11,2 do 15,8 miesiąca;
- zmniejszenie względnego ryzyka progresji biochemicznej o 42% ($p < 0,001$) i radiologicznej o 33% ($p < 0,001$);
- zwiększenie odsetka chorych uzyskujących odpowiedź radiologiczną (14% wobec 3%) i biochemiczną (29% wobec 6%);
- poprawę jakości życia w zakresie poprawy wyjściowo zmniejszonych parametrów oraz opóźnienia w czasie momentu pogorszenia jakości życia [4].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) octan abirateronu jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel [10]. Takie też wskazanie uwzględniono w programie lekowym NFZ [11, 12]. Lek stosuje się w standardowej dawce dobowej 1000 mg (4 tabletki po 250 mg lub 2 tabletki po 500 mg przyjmowane łącznie).

Enzalutamid jest silnym, nieodwracalnym inhibitorem receptora androgenowego, pozbawionym aktywności agonistycznej. Lek całkowicie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w komórkach raka gruczołu krokowego, uniemożliwia przemieszczanie receptora androgenowego do jądra komórkowego w celu tworzenia kompleksów transkrypcyjnych aktywujących ekspresję określonych genów, a także hamuje wiązanie się receptora androgenowego z DNA [1, 5, 11]. Skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu analizowano w badaniu klinicznym III fazy AFFIRM, do którego włączono blisko 1200 chorych na CRPC otrzymujących wcześniej co najmniej jedną linię chemioterapii. Chorych przydzielano losowo (w stosunku 2 : 1) do grupy leczonej enzalutamidem lub otrzymującej placebo [5], a stosowana metoda była nieznana dla lekarza i chorego (*double-blind study*). Enzalutamid stosowano w dawce

160 mg na dobę. Lek podawany był w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*). Jednoczesne przyjmowanie prednizonu było dozwolone, ale nie było bezwzględnie wymagane. W badaniu tym wykazano statystycznie istotne zwiększenie mediany przeżycia całkowitego chorych [z 13,6 mies. (95% CI: 11,3–15,8 mies.) do 18,4 mies. (95% CI: 17,3 mies.–nie osiągnięto), co odpowiadało 37-procentowej redukcji względnego ryzyka zgonu (HR — 0,63; 95% CI: 0,53–0,75)]. Z tego względu badanie odśledzono i chorym pierwotnie skierowanym do ramienia kontrolnego z placebo umożliwiono terapię enzalutamidem. Statystycznie istotną przewagę enzalutamidu nad placebo w leczeniu chorych z CRPC wykazano także w zakresie wszystkich drugorzędowych punktów końcowych:

- zwiększenia mediany przeżycia wolnego od progresji radiologicznej w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) z 2,9 miesiąca do 8,3 miesiąca (HR — 0,404; 95% CI: 0,350–0,466; $p < 0,0001$);
- odpowiedzi biochemicznej — 54% wobec 2%;
- odpowiedzi w tkankach miękkich — 29% wobec 4%;
- poprawy parametrów jakości życia — 43% wobec 18%;
- redukcji względnego ryzyka progresji biochemicznej o 75%, progresji radiograficznej o 60%, względnego ryzyka wystąpienia powikłań kostnych o 31%;
- występowania działań niepożądanych stopnia 3 i wyższego według CTCEA (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) — 45,3% wobec 53,1%.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i programem lekowym enzalutamid jest wskazany do leczenia CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas leczenia docetakselem lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby nowotworowej [11–13].

Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (4 kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U chorych niepoddanych obustronnej orchidektomii należy kontynuować leczenie, którego celem jest utrzymanie kastracyjnego stężenia testosteronu.

Program lekowy „Leczenie raka gruczołu krokowego opornego na kastrację” umożliwia także zastosowanie w tej populacji chorych dichlorku radu Ra-223 (alfaradin). W prospektywnym wielośrodowym badaniu klinicznym III fazy ALSYMPCA [14] z losowym doбором próby lek w porównaniu do placebo w omawianej populacji chorych i rozsiewem ograniczonym do kości statystycznie istotnie poprawił czas całkowitego przeżycia pacjentów (mediana OS — 14,9 mies. wobec 11,3 mies.; HR — 0,70; 95% CI: 0,58–0,83; $p < 0,001$) oraz wykazał przewagę w zakresie wszystkich drugorzędowych punktów końcowych [m.in. statystycznie istotnie wydłużył czas do pierwszego zdarzenia kostnego (SRE, *skeletal related*

event), czas do zwiększenia stężenia swoistego antygenu sterczowy (PSA, *prostate-specific antigen*)].

Leczenie z zastosowaniem Ra-223 polega na podawaniu aktywności 55 kBq na 1 kg masy ciała w odstępach 4-tygodniowych w sześciu wstrzyknięciach. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności preparatu w schematach przekraczających sześć wstrzyknięć.

Program przewiduje możliwość zastosowania Ra-223 w drugiej linii terapii CRPC (po chemioterapii docetakselem) pod warunkiem udokumentowania rozsiewu ograniczonego do kości (wyjątek stanowią przerzuty do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze mniejszym niż 2 cm, które nie stanowią przeciwwskazania do leczenia w ramach procedury).

Istotnym problemem związanym z próbą stosowania tego farmaceutyku w ramach omawianego programu lekowego jest złożoność kwestii formalnych oraz wynikające z nich komplikacje prawne, organizacyjne i logistyczne. Z punktu widzenia procedury jej wykonawcą jest onkolog kliniczny odpowiedzialny za kwalifikację, prowadzenie leczenia z uwzględnieniem bezpieczeństwa chorego oraz raportowanie z wykorzystaniem Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) przebiegu leczenia. Radionuklid może być podany jedynie przez odpowiednio przeszkolony personel w należycie wyposażonych pracowniach medycyny nuklearnej pod nadzorem lekarza tej specjalności.

Kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji oraz wyłączenia z programu leczenia octanem abirateronu, enzalutamidem i alfaradinem chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu oraz badania wykonywane przed leczeniem i w jego trakcie przedstawiono w tabeli 1.

Należy podkreślić, że u chorych otrzymujących chemioterapię w drugiej linii leczenia przyczynowego istnieje możliwość pojawienia się zjawiska odróżnicowania neuroendokrynnego. Po wprowadzeniu do praktyki klinicznej leków hormonalnych nowej generacji jest ono obserwowane coraz częściej. O odróżnicowaniu mogą świadczyć: pojawienie się nieobecnych wcześniej przerzutów narządowych, zmiana charakteru przerzutów do kości z osteosklerotycznego na osteolityczny, brak lub niewielka progresja biochemiczna przy jednocześnie stwierdzonej wyraźnej progresji obrazowej/klinicznej, podwyższenie stężenia antygenu karcynoembrionalnego (CEA) [4]. W takiej sytuacji należy rozważyć zastosowanie chemioterapii zawierającej pochodne platyny (np. docetaksel + karboplatyna).

Podsumowanie

Wprowadzenie nowych leków do systemu refundacyjnego w Polsce znacznie poszerzyło możliwości leczenia chorych na CRPC po niepowodzeniu

Tabela 1. Kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji do leczenia oraz wyłączenia z programu leczenia octanem abirateronu, enzalutamidem i alfaradinem chorych na raka gruczołu krokowego w drugiej linii leczenia systemowego (po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu) oraz badania wykonywane przed leczeniem i w ramach monitorowania leczenia — zgodnie z programem lekowym NFZ

Kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji	Kryteria wyłączenia z programu	Badania wykonywane przy kwalifikacji do programu	Monitorowanie leczenia
Octan abirateronu			
KWALIFIKACJA (kryteria muszą być spełnione łącznie): Chory na raka gruczołu krokowego rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego) W stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego maks. 50 ng/dl (tj. maks. 1,7 nmol/l), u chorych z progresją choroby ocenioną według kryteriów w pkt. 1.3 programu lekowego w części poświęconej stosowaniu octanu abirateronu po uprzednim leczeniu docetakselem) Z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego co najmniej w tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA > 2 ng/ml; lub wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych W stanie sprawności 0–1 według klasyfikacji WHO Wiek powyżej 18. roku życia Do programu kwalifikowani są również pacjenci dotychczas leczenia z zastosowaniem octanu abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem że zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej przed 1 stycznia 2014 roku oraz przed rozpoczęciem leczenia nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu	Wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji: • progresja kliniczna — progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany) • wystąpienie zdarzeń kostnych (SRE) • utrzymujące się minimum 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (według klasyfikacji WHO) b) progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami co najmniej o 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA powyżej 2 ng/ml • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym LUB c) progresja zgodnie z kryteriami RECIST	Historycznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kategorii niewydolności wątroby według Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej) Obrazowanie (rentgenografia, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej Oznaczenie stężenia PSA	Zawsze w przypadku wskazań klinicznych: Oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące Obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co miesiąc Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji
Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C według Child-Pugh) Aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnej zakresu normy Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego Niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego Wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu	Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia w charakterystyce produktu leczniczego Rezygnacja świadczeniobiorcy		



Tabela 1 (cd.). Kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji do leczenia oraz wyłączenia z programu leczenia octanem abirateronu, enzalutamidem i alfaradinem chorych na raka gruczołu krokowego w drugiej linii leczenia systemowego (po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu) oraz badania wykonywane przed leczeniem i w ramach monitorowania leczenia — zgodnie z programem lekowym NFZ

Enzalutamid	Progresa choroby w trakcie stosowania enzalutamidu zdefiniowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów (a–c): a) wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych w co najmniej tygodniowych odstępach. Minimalny wzrost stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do nadiru i wynosi w wartościach bezwzględnych przynajmniej 5 ng/ml b) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych według kryteriów RECIST c) wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości według <i>Prostate Cancer Working Group 2</i> (pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości; w przypadku ich stwierdzenia w pierwszym badaniu w trakcie leczenia dodatkowo konieczne jest stwierdzenie co najmniej 2 kolejnych nowych ognisk w kolejnej scyntygrafii wykonanej po co najmniej 6 tygodniach) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego Rezygnacja świadczeniobiorcy	Histologiczne potwierdzenie rozpoznania raka gruczołu krokowego Oznaczenie aktywności AIAT, AspAT i stężenia bilirubiny w surowicy, albumin, INR, oznaczenie stężenia wapnia w surowicy Oznaczenie stężenia kreatyniny Oznaczenie stężenia testosteronu Oznaczenie stężenia PSA Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonywana w ciągu ostatnich 6 miesięcy) Badania obrazowe (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy	Ocena stanu klinicznego Badanie stężenia testosteronu co 3 miesiące Oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące w przypadku zwiększenia stężenia; kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28–30 dni Scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub w przypadku wskazań klinicznych (w przypadku podejrzenia progresji w postaci nowych ognisk stwierdzanych w pierwszym badaniu w trakcie leczenia konieczne jest wykonanie badania kontrolnego po kolejnych ≥ 6 tygodniach) Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej i wyjściowej lokalizacji przerzutów, badania oceniające odpowiedź według RECIST (z wyjątkiem scyntygrafii kości) powinny być wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące
<p>KWALIFIKACJA (kryteria muszą być spełnione łącznie):</p> <p>Wiek ≥ 18. roku życia</p> <p>Rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego</p> <p>Stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy < 50 ng/dl, tj. $< 1,7$ nmol/l)</p> <p>Stan sprawności 0–1 według ECOG</p> <p>Progresa choroby podczas leczenia z udziałem docetakselu (lub po jego zakończeniu), definiowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów (a–c):</p> <p>a) wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych co najmniej w tygodniowych odstępach. Minimalny wzrost stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej > 2 ng/ml</p> <p>b) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych według kryteriów RECIST</p> <p>c) wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości według <i>Prostate Cancer Working Group 2</i> (pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości)</p> <p>Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczeni enzalutamidem po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu w ramach innego sposobu finansowania terapii</p> <p>DYSKWALIFIKACJA:</p> <p>Nadwrażliwość na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>Ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby (klasa C według skali Child–Pugh)</p> <p>Choroby układu sercowo-naczyniowego: zawał serca przeżyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub niestabilna dusznica bolesna (w ostatnich 3 mies.), lub niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA, lub istotne i niekontrolowane zaburzenia rytmu lub przewodnictwa serca (w tym QTcF > 470 ms), lub nieleczone albo niepoddające się leczeniu znaczne nadciśnienie tętnicze</p> <p>Dziedziczna nietolerancja fruktozy</p> <p>Wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu</p> <p>Napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia</p>	<p>Progresa choroby w trakcie stosowania enzalutamidu zdefiniowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów (a–c): a) wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych w co najmniej tygodniowych odstępach. Minimalny wzrost stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do nadiru i wynosi w wartościach bezwzględnych przynajmniej 5 ng/ml b) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych według kryteriów RECIST c) wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości według <i>Prostate Cancer Working Group 2</i> (pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości; w przypadku ich stwierdzenia w pierwszym badaniu w trakcie leczenia dodatkowo konieczne jest stwierdzenie co najmniej 2 kolejnych nowych ognisk w kolejnej scyntygrafii wykonanej po co najmniej 6 tygodniach) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego Rezygnacja świadczeniobiorcy</p>	<p>Histologiczne potwierdzenie rozpoznania raka gruczołu krokowego Oznaczenie aktywności AIAT, AspAT i stężenia bilirubiny w surowicy, albumin, INR, oznaczenie stężenia wapnia w surowicy Oznaczenie stężenia kreatyniny Oznaczenie stężenia testosteronu Oznaczenie stężenia PSA Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonywana w ciągu ostatnich 6 miesięcy) Badania obrazowe (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy</p>	<p>Ocena stanu klinicznego Badanie stężenia testosteronu co 3 miesiące Oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące w przypadku zwiększenia stężenia; kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28–30 dni Scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub w przypadku wskazań klinicznych (w przypadku podejrzenia progresji w postaci nowych ognisk stwierdzanych w pierwszym badaniu w trakcie leczenia konieczne jest wykonanie badania kontrolnego po kolejnych ≥ 6 tygodniach) Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej i wyjściowej lokalizacji przerzutów, badania oceniające odpowiedź według RECIST (z wyjątkiem scyntygrafii kości) powinny być wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące</p>

Tabela 1 (cd.). Kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji do leczenia oraz wyłączenia z programu leczenia octanem abirateronu, enzalutamidem i alfaradinem chorych na raka gruczołu krokowego w drugiej linii leczenia systemowego (po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu) oraz badania wykonywane przed leczeniem i w ramach monitorowania leczenia — zgodnie z programem lekowym NFZ

Dichlorek radu Ra-223

KWALIFIKACJA:

Histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego
 Kastracyjne stężenie testosteronu (< 50 ng/dl) mimo prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego (farmakologiczne leczenie kastracyjne powinno być kontynuowane) lub po wykonanej kastracji chirurgicznej
 Progresa nowotworu definiowana jako wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych co najmniej w tygodniowych odstępach, w tym co najmniej z dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 5 ng/ml, lub wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych
 Potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości
 Bóle kostne wymagające stałego stosowania leków przeciwbólowych lub paliatywnej radioterapii w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia
 Brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze mniejszym lub równym 2 cm w osi krótkiej
 Leczenie docetakselem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia radem-223 lub obecność udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu
 Stan sprawności ogólnej 0–2 według ECOG
 Wiek powyżej 18. roku życia
 Wyniki badania morfologii krwi z rozsmazem:
 a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,0 \times 10^5/\text{mm}^3$
 b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$
 c) stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$
 Stężenie bilirubiny mniejsze lub równe $1,5 \text{ GGN}$
 Aktywność AspAT i AlAT mniejsze lub równe $2,5 \text{ GGN}$
 Stężenie kreatyniny mniejsze lub równe $1,5 \text{ GGN}$
 Oczekiwany czas przeżycia dłuższy niż 6 miesięcy
 Leczenie w programie obejmuje 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni, chyba że na podstawie kryteriów zakończenia udziału w programie określonych w pkt. 4.4 programu lekowego w części poświęconej stosowaniu octanu abirateronu po uprzednim leczeniu docetakselem zostanie podjęta decyzja o wyłączeniu pacjenta z programu

Wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności hematologicznej, tj. neutropenii lub trombocytopenii w stopniu 3. lub 4. według CTC, utrzymujące się mimo podjętego leczenia objawowego przez okres powyżej 14 dni, lub utrzymywanie się pomimo podjętego leczenia objawowego innej toksyczności w stopniu 4. według CTC przez okres powyżej 7 dni
 Rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego — z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe
 Pogorszenie stanu sprawności ogólnej co najmniej o 2 stopnie według ECOG w stosunku do wartości wyjściowej
 Progresa PSA rozumiana jako postępujące zwiększenie stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych co najmniej w tygodniowych odstępach, co najmniej z dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi być większa niż 5 ng/ml
 Niepodające się leczeniu nietrzymanie kału
 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
 Jakiegokolwiek inne poważne schorzenie, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia dichlorem radu Ra-223

Badania laboratoryjne wykonywane maksymalnie na 2 tygodnie przed kwalifikacją do programu; badania obrazowe (z wyjątkiem scyntygrafii) — na 2 miesiące przed kwalifikacją do programu; scyntyografię wykonuje się maksymalnie na 3 miesiące przed kwalifikacją pacjenta do programu
 W ramach kwalifikacji pacjenta do programu
 W ramach kwalifikacji pacjenta do programu wykonuje się następujące badania:
 a) morfologia krwi
 b) oznaczenie w surowicy stężenia bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej
 c) oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT)
 d) oznaczenie stężenia PSA
 Po zakończeniu leczenia w programie, w okresie 4–8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki leku, jednorazowo wykonuje się określone wyżej badania
 Inne badania w razie wskazań klinicznych, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego

a) morfologia krwi z rozsmazem
 b) oznaczenie stężenia PSA
 c) oznaczenie w surowicy stężenia: bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, testosteronu
 d) oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT)
 e) scyntygrafia kości
 f) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy;
 g) radiotomografia lub tomografia komputerowa klatki piersiowej



Tabela 1 (cd.). Kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji do leczenia oraz wyłączenia z programu leczenia octanem abirateronu, enzalutamidem i alfaradinem chorych na raka gruczołu krokowego w drugiej linii leczenia systemowego (po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu) oraz badania wykonywane przed leczeniem i w ramach monitorowania leczenia — zgodnie z programem lekowym NFZ

Dichlorek radu Ra-223

DYSKWALIFIKACJA:

- 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
- Wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią, które nie ustępują w ciągu 4 tygodni od przetrwania leczenia (z wyjątkiem utrzymującej się neuropatii)
- Leczenie z zastosowaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach tego programu
- 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)
- Obecność przerzutów do mózgu niekontrolowanych leczeniem miejscowym
- Obecność co najmniej jednego z następujących schorzeń współistniejących:
- niekontrolowana infekcja
 - niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA
 - choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego
 - mielodysplazja szpiku
- Niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału
- Obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania dichlorku radu Ra-223

CTC (*Common Toxicity Criteria*) — Klasyfikacja Działłał Niepożądanych; ECOG — skala oceny stanu sprawności ogólnej według *Eastern Cooperative Oncology Group*; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; PSA (*prostate-specific antigen*) — swoisty antygen sterczowy; NYHA — skala według *New York Heart Association*; RECIST — *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

chemioterapii opartej na docetakselu. Nadal jednak poza możliwościami stosowania w Polsce pozostaje chociażby kabazyntaksel — cytostatyk, który w prospektywnym wielośrodkowym badaniu klinicznym III fazy z losowym doбором próby TROPIC [15] udokumentował swoją przewagę względem mitoksantronu w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia chorych [odpowiednio: 15,1 mies. (95% CI: 14,1–16,3) wobec 12,7 mies. (95% CI: 11,6–13,7); HR — 0,70 (95% CI: 0,59–0,83); $p < 0,0001$] i czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej [odpowiednio: 2,8 mies. (95% CI: 2,4–3,0) wobec 1,4 mies. (95% CI: 1,4–1,7); HR — 0,74 (95% CI: 0,64–0,86); $p < 0,0001$].

Ograniczeniem obowiązującego obecnie programu lekowego jest brak możliwości sekwencyjnego stosowania octanu abirateronu i enzalutamidu. Jest to problem dotyczący zwłaszcza chorych leczonych octanem abirateronu przed chemioterapią docetaksem, następnie chemioterapią i w przypadku stwierdzenia kolejnej progresji — pomimo podania w toku terapii systemowej docetakselu. U tych chorych nie ma możliwości zastosowania enzalutamidu jako antyandrogenu nowej generacji. Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego zaczyna stanowić poważny problem z powodu rosnącej liczebności chorych na tym etapie ewolucji raka stercza. Skuteczniejsze leczenie znacząco wydłuża czas przeżycia mężczyzn z CRPC. Po niepowodzeniu leczenia pierwszej i drugiej linii nadal duża część populacji pozostaje w dobrym lub bardzo dobrym stanie ogólnym pozwalającym na bezpieczną kontynuację leczenia przyczynowego. Zarejestrowane do leczenia mCRPC preparaty, ze względu na swój zróżnicowany mechanizm działania, są na świecie stosowane sekwencyjnie, choć nadal optymalna kolejność ich podawania pozostaje przedmiotem badań klinicznych. Pod tym względem program lekowy nie nadąża w pełni za potrzebami praktyki klinicznej, czyniąc leczenie chorych z CRPC w Polsce suboptymalnym.

Piśmiennictwo

1. Wysocki PJ, Borkowski T. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P (red.). *Onkologia kliniczna*. Via Medica, Gdańsk 2015.
2. Krajowy rejestr nowotworów, <http://onkologia.org.pl>.
3. Didkowska J. Epidemiologia nowotworów układu moczowo-płciowego w Polsce. W: Senkus-Konefka E, Zdrojowy R (red.). *Nowotwory układu moczowo-płciowego*. Via Medica, Gdańsk 2013.
4. Wysocki P. Miejsce octanu abirateronu w leczeniu chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego. *Onkol Prakt Klin Edu* 2017; 3: 247–251.
5. Wysocki P. Enzalutamid — nowy lek w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. *Onkol Prakt Klin*. 2013; 9: 186–190.
6. Gołąbek T, Chłosta PL. Podsumowanie opartych na dowodach zaleceń panelu ekspertów dotyczących deprywacji androgenowej w leczeniu miejscowego i zaawansowanego raka gruczołu krokowego. *Przeegl Urol*. 2016; 99: 30–33.
7. Parker C, Gillesen S, Heidenreich A, et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 Suppl 5: v69–v77, doi: [10.1093/annonc/mdv222](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv222), indexed in Pubmed: [26205393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205393/).
8. Itrych B. Terapia hormonalna chorych na raka gruczołu krokowego — deprywacja androgenowa. *Onkol. po Dypl. z Hemat.* 2017; 2: 23–26.
9. Borówka A, Fijuth J, Potemski P. Rak gruczołu krokowego. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 rok*. Via Medica, Gdańsk 2013.
10. ZYTIGATM — Charakterystyka produktu leczniczego, 2017, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136263/anx_136263_pl.pdf.
11. Itrych B. Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację — obecne możliwości leczenia w ramach programu lekowego NFZ. *Onkol. po Dypl. z Hemat.* 2017; 14: 36–43.
12. ICD-10 C61, Załącznik B.56. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe>.
13. XtandiTM — Charakterystyka produktu leczniczego, 2017, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136636/anx_136636_pl.pdf.
14. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369(3): 213–223, doi: [10.1056/NEJMoa1213755](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213755), indexed in Pubmed: [23863050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863050/).
15. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. 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(9747): 1147–1154, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61389-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X), indexed in Pubmed: [20888992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888992/).