

Wojciech Rogowski, Adriana Zielska, Jakub Żołnierek

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

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

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

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rogowski W, Zielska A, Żołnierek J. Management of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer — first line treatment options according to Polish National Health Found therapeutic program. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0014.

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 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 opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia. W pierwszym z artykułów opisano leczenie pierwszej linii.

Słowa kluczowe: rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, leczenie systemowe, pierwsza 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 Polish National Health Fund drug program. The first of the articles presents first line treatment.

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

Wstęp

Rak gruczołu krokowego (PC, *prostate cancer*) jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych wśród mężczyzn na całym świecie. Chorobę charakteryzuje znaczna dynamika wzrostu zachorowalności i utrzymująca się na stałym poziomie umieralność. W Polsce jest drugim co do częstości rozpoznaniem wśród guzów łitych. W 2015 roku stanowił około 17% wszystkich nowotworów u mężczyzn [1–3]. W tym okresie w Polsce odnotowano ponad 14 200 zachorowań i ponad 4800 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego (standaryzowany współczynnik zachorowalności i umieralności odpowiednio 43,83/100 000 i 13,39/100 000 na rok) [2].

Zgodnie z zaleceniami *European Society for Medical Oncology* (ESMO) leczenie systemowe raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC, *castration-resistant prostate cancer*) obejmuje chemioterapię (docetaksel, kabazytaksel), leczenie hormonalne (octan abirateronu i enzalutamid), stosowanie radionuklidów (^{223}Ra , alfaradin) oraz immunoterapię [szczepionka autologiczna oparta na modyfikowanych *ex vivo* komórkach dendrytycznych (Sipuleucel-T)]. Wybór leku powinien być uzależniony od ewentualnej obecności i nasilenia objawów klinicznych choroby oraz obecności przerzutów odległych [4, 5].

Obowiązujące w Polsce zalecenia leczenia systemowego CRPC różnią się nieco od zaleceń ESMO. Różnice wynikają głównie z innych warunków refundacji poszczególnych leków [1, 4–7]. Możliwości stosowania określonych rodzajów terapii przedstawiono w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z 25.10.2017 roku dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.105, zał. B.56) [8].

Celem dwóch kolejnych publikacji jest przedstawienie możliwości systemowego leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w pierwszej i drugiej linii terapii przyczynowej.

Leczenie systemowe pierwszej linii

Leczenie wstępne raka gruczołu krokowego obejmuje leczenie chirurgiczne, radioterapię oraz leczenie systemowe. Szczegółowe przedstawienie wszystkich wymienionych metod przekracza zakres niniejszej pracy.

W leczeniu systemowym stosuje się głównie hormonoterapię, której celem jest kastracja farmakologiczna — inaczej deprivacja androgenowa (ADT, *androgen deprivation therapy*) (uzyskanie stężenia kastracyjnego testosteronu, tzn. $< 50 \text{ ng/dl}$ [$< 1,7 \text{ nmol/l}$]) [9, 10]. Kastracja farmakologiczna umożliwia uzyskanie kontroli nad chorobą u większości ($> 90\%$) mężczyzn z zaawansowanym rakiem stercza. Niemniej leczenie należy

traktować jako alternatywę dla kastracji chirurgicznej. Niezależnie od sposobu kastracji u przeważającej części chorych ostatecznie rozwinię się rak gruczołu krokowego oporny na kastrację. Mediana czasu do wystąpienia oporności na kastrację, a więc i CRPC, wynosi 18–24 miesiące [10].

Na tym etapie choroby jedną z opcji leczenia systemowego pierwszej linii jest octan abirateronu, dostępny w Polsce w tym wskazaniu od listopada 2017 roku. Octan abirateronu jest wybiórczym inhibitorem cytochromu P450 c17 (CYP17), enzymu niezbędnego do syntezy androgenów w jądrach, nadnerczach oraz, co bardzo istotne z punktu widzenia patogenezy CRPC, w komórkach raka gruczołu krokowego. Abirateron skutecznie zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów, niż antagoniści lub analogi LHRH (*luteinising hormone releasing hormone*). Należy jednak podkreślić, że w trakcie jego stosowania jednocześnie dochodzi do zmniejszenia syntezy glikokortykosteroidów. Wtórnie powoduje to zwiększenie stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia syntezy mineralokortykosteroidów i wystąpienia typowych dla leku działań niepożądanych. Należą do nich: retencja płynów z tworzeniem obrzęków obwodowych, nadciśnienie tętnicze oraz hipokaliemia. Postępowaniem zapobiegającym rozwojowi tego zjawiska jest jednoczesne stosowanie prednizonu, co uwzględniono także w programie lekowym [5, 8].

Skuteczność octanu abirateronu w leczeniu chorych na CRPC uprzednio nieleczonych chemioterapią oceniono w prospektywnym badaniu klinicznym z losowym doborem próby COU-AA-302. Włączeni do badania chorzy (1088 mężczyzn) otrzymywali octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub placebo i prednizon. U chorych leczonych abirateronem wykazano:

- wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby nowotworowej (rPFS, *radiographic progression-free survival*) [16,5 vs. 8,3 miesiąca; iloraz hazardu (HR, *hazard ratio*) 0,53; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,45–0,62];
- zmniejszenie ryzyka pogorszenia stanu sprawności ogólnej (o 18%), zmniejszenie ryzyka pogorszenia jakości życia (o 22%) i wystąpienia dolegliwości bólowych wymagających zastosowania opioidów (o 32%);
- wydłużenie mediany czasu do rozpoczęcia chemioterapii CRPC (z 16,8 do 26,5 miesiąca);
- zwiększenie odsetka chorych uzyskujących odpowiedź biochemiczną (62% vs. 24%) i radiologiczną (36% vs. 16%);
- wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) (mediana 34,7 vs. 30,3 miesiąca; HR = 0,81; 95% CI: 0,70–0,93);
- typowy i akceptowalny profil toksyczności.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) octan abirateronu jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym do niewielkiego nasileniu, po niepowodzeniu ADT, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie [11].

Z kolei zgodnie z zapisami programu lekowego NFZ wskazaniem do stosowania abirateronu jest leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii [8, 12]. Lek należy stosować zgodnie z aktualną charakterystyką produktu lekowego: zalecana dawka dobową wynosi 1000 mg [4 tabletki po 250 mg lub 2 tabletki po 500 mg (dawka dostępna od początku roku) przyjmowane razem], w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu (zalecana dawka to 10 mg na dobę). U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH. Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania octanu abirateronu w sytuacjach i w zakresie wskazanym w ChPL. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

Kryteria kwalifikacji/dyskwalifikacji i wyłączenia z programu leczenia octanem abirateronu oraz badania wykonywane przed leczeniem i w jego trakcie przedstawiono w tabeli 1.

Podsumowanie

Obecnie octan abirateronu stosuje się głównie w leczeniu chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego na etapie oporności na kastrację. Lek można stosować przed chemioterapią i po niej. Możliwość zastosowania leku według różnych strategii wskazuje na konieczność określenia dokładnych wskazań do leczenia octanem abirateronu w różnych liniach leczenia i na różnych etapach terapii chorych na raka gruczołu krokowego. Wydaje się, że największą korzyść kliniczną z leczenia octanem abirateronu mogą odnieść chorzy bez przerzutów narządowych, bez objawów klinicznych choroby nowotworowej lub z objawami o niewielkim nasileniu oraz chorzy w dobrym stanie sprawności ogólnej (0–1 w skali ECOG) [5].

Należy podkreślić, że kryteria kwalifikacji do leczenia octanem abirateronu u uprzednio nieleczonych docetakselem chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami są bardziej restrykcyjne niż wynikałoby z publikowanych danych. W Polsce ograniczenie możliwości zastosowania u chorych octanu abirateronu tylko do pacjentów z chorobą

o przebiegu bezobjawowym (ECOG 0), w tym do osób bez dolegliwości bólowych związanych z rozsiewem do kośćca, opiera się tylko i wyłącznie na wynikach analizy podgrup w badaniu COU-AA-302. Wydaje się to sprzeczne z zasadami interpretacji danych naukowych. Co bardziej istotne — w sposób jaskrawy nie przystaje do rzeczywistych warunków klinicznych. Podobnie ograniczenia refundacji leczenia abirateronem do chorych z nowotworem w stopniu złośliwości histologicznej według skali Gleasona < 8 nie mają silnego uzasadnienia merytorycznego. Są sprzeczne z wynikami analiz *post-hoc* [13] i wskazują na niekonsekwencje płatnika w procesie tworzenia programu lekowego.

Pomimo przekonujących danych pochodzących z prospektywnego wieloośrodkowego badania klinicznego III fazy z losowym doborem próby (PREVAAIL) [14], poza programem lekowym znalazł się enzalutamid. Jest to antyandrogen nowej generacji, o wyższym, w porównaniu z flutamidem i bikalutamidem, powinowactwie do receptora androgenowego, pozbawiony aktywności agonistycznej względem niego oraz o złożonym molekularnym mechanizmie działania. W populacji chorych z opornym na kastrację skąpoobjawowym rakiem gruczołu krokowego nieleczonych chemioterapią lek statystycznie i klinicznie istotnie zwiększa medianę czasu do radiologicznej progresji choroby nowotworowej lub zgonu, czasu, jaki upływa do konieczności włączenia chemioterapii, czasu do pogorszenia jakości życia oraz statystycznie istotnie wydłuża czas przeżycia chorych.

Opcją terapeutyczną w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” jest także dichlorek radu Ra-223. W prospektywnym wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy *Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients* (ALSYMPCA) [15] z losowym doborem próby w omawianej populacji chorych i rozsiewem ograniczonym do kości lek ten, w porównaniu z placebo, statystycznie istotnie poprawił czas całkowitego przeżycia pacjentów (mediana OS 14,9 miesiąca vs. 11,3 miesiąca; 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 wydłuża czas do pierwszego zdarzenia kostnego (SRE, *skeletal related event*), czas do zwiększenia stężenia PSA]. Program przewiduje możliwość zastosowania Ra-223 w pierwszej linii terapii opornego na kastrację raka gruczołu krokowego pod warunkiem udokumentowania przeciwwskazań do leczenia docetakselem.

Informacje na temat ograniczeń formalnych, organizacyjnych i finansowych leczenia alfaradinem będzie można znaleźć w pracy poświęconej tej części programu lekowego w drugiej linii terapii systemowej CRPC, która zostanie opublikowana w kolejnym numerze pisma „Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja”.

Tabela 1. Kryteria kwalifikacji/dyskwalifikacji do leczenia oraz wyłączenia z programu leczenia octanem abirateronu chorych na raka gruczołu krokowego w pierwszej linii (przed zastosowaniem chemioterapii) oraz badania wykonywane przed leczeniem i w ramach monitorowania leczenia — zgodnie z programem lekowym NFZ

Kryteria kwalifikacji	Kryteria dyskwalifikacji	Kryteria wyłączenia z programu	Badania wykonywane przy kwalifikacji do programu	Monitorowanie leczenia
<p>1. Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza</p> <p>2. Zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie</p> <p>3. 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 według kryteriów w pkt. 4)</p> <p>4. 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</p> <p>lub</p> <p>— wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych</p> <p>5. Stopień złośliwości według sumy Gleasona < 8 określony na podstawie badania histopatologicznego</p> <p>6. Nieleczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości)</p> <p>7. Stan sprawności 0 według klasyfikacji WHO</p> <p>8. Wiek powyżej 18. roku życia</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie</p>	<p>1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>2. Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh)</p> <p>3. Aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy; stężenie potasu poniżej dolnej granicy normy</p> <p>4. Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego powyżej 7 dni</p> <p>5. Niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze</p> <p>6. Rozpoznanie drobnokomórkowego raka stercza</p>	<p>1. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p>2. Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: — 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 przeciwobólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany) lub — wystąpienie SRE lub — pogorszenie sprawności pacjenta (wg klasyfikacji WHO) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie</p> <p>• progresja PSA określona jako trzy kolejne podwyższenia wartości PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi podwyższeniami wartości o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA > 2 ng/ml</p> <p>• progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniami obrazowymi</p> <p>— progresja zgodnie z kryteriami RECIST</p> <p>3. Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w ChPL</p> <p>4. Rezygnacja świadczeniobiorcy</p>	<p>1. Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego</p> <p>2. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia</p> <p>3. Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej)</p> <p>4. Obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji od włączenia do programu</p> <p>5. Oznaczenie stężenia PSA lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji</p>	<p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <p>1. Oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące</p> <p>2. Obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji</p> <p>3. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia</p> <p>3. Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej)</p> <p>4. Obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji od włączenia do programu</p> <p>5. Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu</p> <p>5. Oznaczenie stężenia PSA lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji</p>

SRE (skeletal related events) — zdarzenia kostne; WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia; PSA (prostate-specific antigen) — swoisty antygen sterczowy, ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego; RECIST — Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Piśmiennictwo

1. Wysocki PJ, Borkowski T. Nowotwory układu moczowo-płciowego. In: Onkologia kliniczna. Ed. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. Via Medica, Gdańsk 2015.
2. Krajowy rejestr nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> (ostatni dostęp 27.12. 2017 roku).
3. Didkowska J. Epidemiologia nowotworów układu moczowo-płciowego w Polsce. In: Nowotwory układu moczowo-płciowego. Ed. Senkus-Konefka E, Zdrojowy R. Via Medica, Gdańsk 2013.
4. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015; 26(suppl 5): v69–v77, doi: [10.1093/annonc/mdv222](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv222).
5. Wysocki P. Miejsce octanu abirateronu w leczeniu chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja*. 2017; 3: 247–251.
6. Borówka A, Fijuth J, Potemski P. Rak gruczołu krokowego. In: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Ed. Krzakowski M, Warzocha K. Via Medica, Gdańsk 2013.
7. Senkus-Konefka E. Leczenie systemowe raka gruczołu krokowego. In: Nowotwory układu moczowo-płciowego. Ed. Senkus-Konefka E, Zdrojowy R. Via Medica, Gdańsk 2013.
8. Itrych B. Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację — obecne możliwości leczenia w ramach programu lekowego NFZ. *Onkologia po dyplomie z hematologią*. 2017; 14: 36–43.
9. Itrych B. Terapia hormonalna chorych na raka gruczołu krokowego — deprivacja androgenowa. *Onkologia po dyplomie z hematologią*. 2017; 2: 23–26.
10. Gołąbek T, Chłosta PL. Podsumowanie opartych na dowodach zaleceń panelu ekspertów dotyczących deprivacji androgenowej w leczeniu miejscowego i zaawansowanego raka gruczołu krokowego. *Przegląd Urologiczny*. 2016; 99: 30–33.
11. ZYTIGATM Charakterystyka Produktu Leczniczego, 2017 (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136263/anx_136263_pl.pdf).
12. Załącznik B. 56. Leczenie oporne na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) (<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/>).
13. Fizazi K, Flaig TW, Ohlmann CH, et al. Does Gleason score predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase 3 trials. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2014; 32(suppl 4): abstract 20.
14. Beer T, Armstrong A, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(5): 424–433, doi: [10.1056/nejmoa1405095](https://doi.org/10.1056/nejmoa1405095).
15. 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/).