

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**



# **NUBEQA (DAROLUTAMID) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HORMONOWRAŻLIWYM NOWOTWOREM GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI**

Wersja 2.0



## HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 26.09.2023

W dniu 11 stycznia 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.46.2023.11.PG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

Kierownicy projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

nadzorowanie prac, opis problemu zdrowotnego, analiza wytycznych, uzasadnienie wyboru komparatorów, formułowanie treści analizy

[REDACTED]

opis problemu zdrowotnego, opis statusu refundacyjnego, definiowanie problemu decyzyjnego, opis charakterystyk interwencji i komparatorów

[REDACTED]

opis problemu zdrowotnego, analiza wytycznych, opis statusu refundacyjnego i rekomendacji finansowych, uzasadnienie wyboru komparatorów, definiowanie problemu decyzyjnego, opis charakterystyk interwencji i komparatorów

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### Nazwa firmy

Bayer Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

# Spis treści

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. WSTĘP .....</b>   | <b>9</b>  |
| 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....                       | 9         |
| 1.2. Uzasadnienie celu analizy .....                              | 9         |
| <b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>                                 | <b>10</b> |
| 2.1. Definicja .....  | 10        |
| 2.2. Epidemiologia .....  | 11        |
| 2.3. Etiopatogeneza .....   | 13        |
| 2.3.1. Nowotwór pierwotny .....                                   | 13        |
| 2.3.2. Przejście w stan przerzutowy i/lub nawrót choroby .....    | 14        |
| 2.4. Rozpoznanie .....  | 14        |
| 2.5. Klasyfikacja i ocena zaawansowania .....                     | 15        |
| 2.6. Stany kliniczne raka gruczołu krokowego .....                | 18        |
| 2.7. Obraz kliniczny .....  | 18        |
| 2.8. Rokowanie i przebieg naturalny .....                         | 19        |
| 2.9. Leczenie .....   | 20        |
| <b>3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO .....</b>             | <b>22</b> |
| <b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b> | <b>34</b> |
| <b>5. REKOMENDACJE FINANSOWE .....</b>                            | <b>39</b> |
| <b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>                 | <b>41</b> |
| 6.1. Populacja .....  | 41        |
| 6.2. Interwencja .....  | 41        |
| 6.3. Komparatory .....  | 41        |
| 6.4. Punkty końcowe .....   | 43        |
| 6.5. Metodyka .....   | 44        |
| <b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW .....</b>        | <b>45</b> |
| 7.1. Darolutamid .....  | 45        |
| 7.2. Octan abirateronu / abirateron .....                         | 47        |
| 7.3. Docetaksel .....   | 50        |
| 7.4. Enzalutamid .....  | 52        |
| 7.5. ADT .....  | 55        |
| 7.6. BSC .....  | 58        |
| <b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>                                      | <b>62</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW</b> .....                             | <b>66</b> |
| <b>ANEKS A.</b> .....   | <b>67</b> |
| A.1. Projekt programu lekowego .....                              | 67        |
| A.2. NCCN – kategorie poszczególnych bloków i ich definicje ..... | 78        |

## Indeks skrótów

|               |  |
|---------------|--|
| <b>ABI</b>    | Octan abirateronu  |
| <b>ADT</b>    | Terapia deprywacji androgenów<br>( <i>Androgen-Deprivation Therapy</i> )   |
| <b>ALP</b>    | Fosfataza alkaliczna<br>( <i>Alkaline phosphatase</i> )  |
| <b>ALT</b>    | Aminotransferaza alaninowa<br>( <i>Alanine transaminase</i> )  |
| <b>AOTMIT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| <b>APA</b>    | Apalutamid   |
| <b>APCCC</b>  | Konsensus w sprawie postępowania w zaawansowanym raku gruczołu krokowego<br>( <i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</i> ) |
| <b>ASCO</b>   | Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej<br>( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )                                    |
| <b>ASR</b>    | Współczynnik standaryzowany według wieku<br>( <i>Age-standardized rate</i> )   |
| <b>AST</b>    | Aminotransferaza asparaginianowa<br>( <i>Aspartate transaminase</i> )  |
| <b>AUA</b>    | Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne<br>( <i>American Urological Association</i> )   |
| <b>BID</b>    | Dwa razy dziennie<br>( <i>łac. Bis in die</i> )  |
| <b>BSC</b>    | Najlepsza terapia wspomagająca<br>( <i>Best supportive care</i> )  |
| <b>CADTH</b>  | Kanadyjska agencja HTA<br>( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )  |
| <b>ChPL</b>   | Charakterystyka produktu leczniczego   |
| <b>CI</b>     | Przedział ufności<br>( <i>Confidence Interval</i> )  |
| <b>CRPC</b>   | Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego<br>( <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )  |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>CTH</b>         | Chemioterapia   |
| <b>CUA-CUOG</b>    | Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne, Kanadyjska Grupa ds. Onkologii Urologicznej<br>( <i>Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group</i> )   |
| <b>DAR</b>         | Darolutamid   |
| <b>DOC</b>         | Docetaksel  |
| <b>EANM</b>        | Europejskie Stowarzyszenie Medycyny Nuklearnej<br>( <i>European Association of Nuclear Medicine</i> )   |
| <b>EAU</b>         | Europejskie Stowarzyszenie Urologii<br>( <i>European Association of Urology</i> )   |
| <b>EBRT</b>        | Radioterapia przy użyciu wiązki zewnętrznej<br>( <i>External beam radiation therapy</i> )   |
| <b>EMA</b>         | Europejska Agencja Leków<br>( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )   |
| <b>ENZ</b>         | Enzalutamid   |
| <b>ESMO</b>        | Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej<br>( <i>European Society for Medical Oncology</i> )   |
| <b>ESMO-MCBS</b>   | Skala do oceny korzyści klinicznych<br>( <i>European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> )   |
| <b>ESTRO</b>       | Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii<br>( <i>European Society for Radiotherapy &amp; Oncology</i> )   |
| <b>ESUR - ISUP</b> | Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej – Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej<br>( <i>European Society of Urogenital Radiology - International Society of Urological Pathology</i> ) |
| <b>FDA</b>         | A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków<br>( <i>Food and Drug Administration</i> )   |
| <b>FU</b>          | Zaplanowany w ramach badania klinicznego okres obserwacji pacjentów<br>( <i>Follow-up</i> )   |
| <b>GnRH</b>        | Hormon uwalniający hormon gonadotropiny<br>( <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> )  |
| <b>HAS</b>         | Francuska agencja HTA<br>( <i>Haute Autorité de Santé</i> )   |
| <b>IQWiG</b>       | Niemiecka agencja HTA<br>( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )  |
| <b>KRN</b>         | Krajowy Rejestr Nowotworów  |

|               |   |
|---------------|---|
| <b>LHRH</b>   | Hormon uwalniający hormon luteinizujący<br>( <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> )                               |
| <b>mCRPC</b>  | Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami<br>( <i>Metastatic castrate resistant prostate cancer</i> )      |
| <b>mHSPC</b>  | Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami<br>( <i>Metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> )           |
| <b>NCCN</b>   | A amerykańskie Stowarzyszenie Onkologiczne<br>( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )                            |
| <b>nmCRPC</b> | Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów<br>( <i>Non-metastatic castrate resistant prostate cancer</i> ) |
| <b>NICE</b>   | Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii<br>( <i>National Institute for Clinical Excellence</i> )            |
| <b>NMA</b>    | Metaanaliza sieciowa<br>( <i>Network metaanalysis</i> )   |
| <b>OS</b>     | Przeżycie całkowite<br>( <i>Overall Survival</i> )  |
| <b>PBAC</b>   | Australijska agencja HTA<br>( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )   |
| <b>PC</b>     | Rak gruczołu krokowego<br>( <i>Prostate cancer</i> )  |
| <b>PCWG</b>   | Grupa Robocza ds. Raka Prostaty<br>( <i>Prostate Cancer Working Group</i> )   |
| <b>PFS</b>    | Przeżycie wolne od progresji<br>( <i>Progression free survival</i> )  |
| <b>PLC</b>    | Placebo   |
| <b>p.o.</b>   | Podanie doustne leku  |
| <b>PrL</b>    | Program lekowy  |
| <b>PSA</b>    | Swoisty antygen gruczołu krokowego<br>( <i>Prostate Specific Antigen</i> )  |
| <b>PTOK</b>   | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej  |
| <b>PTU</b>    | Polskie Towarzystwo Urologiczne   |
| <b>RCT</b>    | Randomizowane badanie kliniczne<br>( <i>Randomized Controlled Trial</i> )   |
| <b>RTH</b>    | Radioterapia  |

- SIOG** Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej  
(*International Society of Geriatric Oncology*)
- SMC** Szkocka agencja HTA  
(*Scottish Medicine Consortium*)
- SUO** Towarzystwo Onkologii Urologicznej  
(*Society of Urologic Oncology*)
- TNM** Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów opisująca wielkość guza pierwotnego (T), stan regionalnych węzłów chłonnych (N), brak/obecność przerzutów odległych (M)  
(*Tumor, Nodus, Metastases*)



# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie terapii darolutamidem (DAR, produkt leczniczy Nubeqa) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) oraz deprivacją androgenową (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) w ramach programu lekowego (PrL) B.56. o odpowiednio zmienionych zapisach.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. Opis problemu zdrowotnego;
2. Przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu rak gruczołu krokowego (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
3. Prezentację opcji terapeutycznych finansowanych pacjentom z mHSPC w Polsce;
4. Analizę rekomendacji dotyczących finansowania DAR wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie;
5. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego, w tym wybór komparatorów, wraz z uzasadnieniem.

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem diagnozowanym wśród mężczyzn w Polsce, a jego przerzutowa postać stanowi drugą przyczynę zgonów z powodu raka wśród Polaków [1]. Mimo dostępu do różnych form terapii, nadal brak jest skutecznych metod leczenia, które całkowicie eliminowałyby tę chorobę. Wciąż istnieje potrzeba wprowadzania nowych produktów leczniczych i rozwiązań terapeutycznych, które nie tylko przedłużą życie pacjentów, ale także pozwolą na zachowanie jakości życia leczonych.

Nowe podejście terapeutyczne, takie jak dodanie DAR do kombinacji ADT + DOC, w porównaniu do stosowania jedynie ADT + DOC, może przynieść znaczące korzyści w opóźnieniu pogorszenia stanu klinicznego pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Co więcej, wprowadzenie schematu trójlekowego nie wpływa negatywnie na profil bezpieczeństwa tradycyjnie prowadzonego leczenia [2]. W związku z tym, refundacja DAR w leczeniu mHSPC jest uzasadniona, zwłaszcza że jest to leczenie rekomendowane przez międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja

**Rak gruczołu krokowego** (ICD-10: C61): Jest to nowotwór złośliwy, inicjujący się w komórkach gruczołu krokowego, integralnej części męskiego układu rozrodczego. Etiologia tego nowotworu jest wieloczynnikowa, obejmuje zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Rak ten jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów u mężczyzn [3–6].

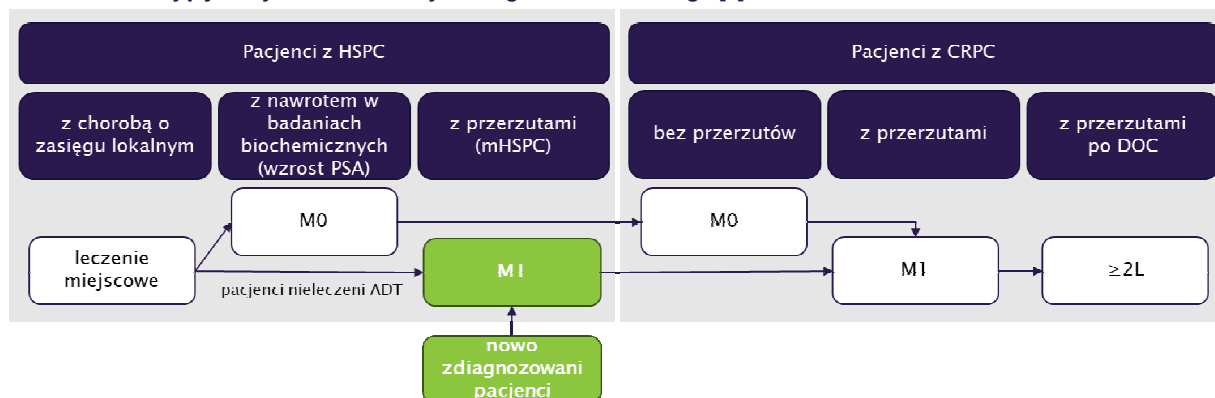
**Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (HSPC; ang. *hormone-sensitive / castrate-sensitive / endocrine-sensitive / hormone-naïve / hormone-dependent prostate cancer*):** To podtyp raka gruczołu krokowego, którego progresja jest ściśle związana z obecnością męskich hormonów, głównie testosteronu. W tej postaci nowotworu, komórki rakowe wykazują ekspresję receptorów androgenowych, co sprawia, że są one wrażliwe na manipulacje poziomem androgenów w organizmie. Terapia deprivacji androgenowej (ADT) jest zatem kluczowym elementem leczenia w tej grupie pacjentów [7].

**Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (mHSPC):** Jest to zaawansowane stadium HSPC, w którym komórki nowotworowe rozprzestrzeniły się poza pierwotne miejsce występowania, dając przerzuty głównie do pozaregionalnych węzłów chłonnych, kości lub innych narządów. mHSPC może wystąpić w wyniku **nawrotu po początkowej lokalnej terapii raka gruczołu krokowego** lub być rozpoznany jako **pierwotna postać przerzutowa** (Rysunek 1). Rozróżnienie to może być kluczowe przy podejmowaniu decyzji o terapii systemowej [7, 8].

W kontekście mHSPC, używa się również terminu *high-volume metastatic disease*, który jest definiowany jako obecność przerzutów narządowych i/lub co najmniej czterech przerzutów kostnych, z których przynajmniej jeden znajduje się poza kręgosłupem i miednicą. Z kolei *low-volume metastatic disease* opisuje chorobę przerzutową, która nie spełnia kryteriów choroby o dużym obciążeniu. Rozróżnienie to jest przydatne przy wyborze leczenia mHSPC. Są one również związane z lepszym (*low-volume*) lub gorszym (*high-volume*) rokowaniem w stanie choroby mHSPC [7].

Mimo przerzutowego charakteru, komórki nowotworowe wciąż wykazują wrażliwość na terapię ADT. W kontekście klinicznym, głównym celem terapeutycznym jest opóźnienie progresji choroby, minimalizacja objawów oraz optymalizacja jakości życia pacjenta [7].

**Rysunek 1.**  
**Schemat obrazujący kolejne stadia rozwoju raka gruczołu krokowego [8]**



Kolorem zielonym oznaczono populację docelową

## 2.2. Epidemiologia

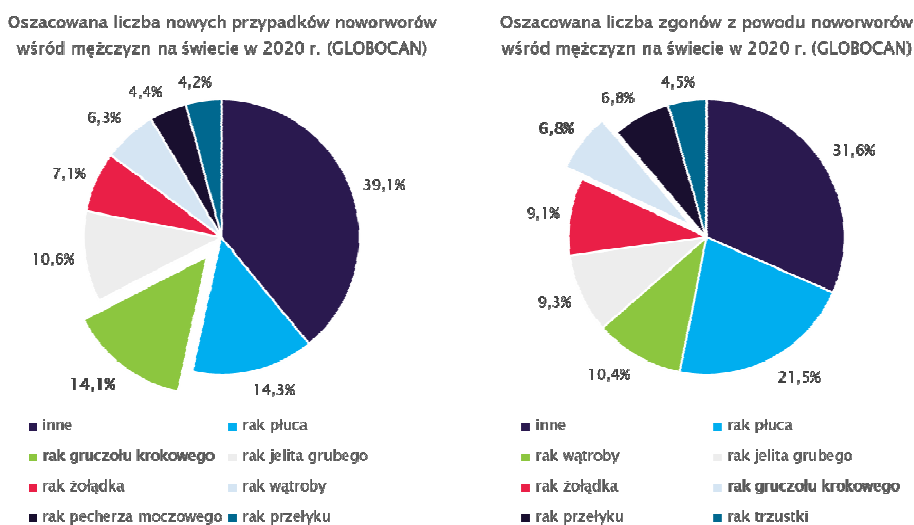
### ŚWIAT

Rak gruczołu krokowego stanowi jedno z największych obciążeń onkologicznych w populacji mężczyzn na świecie. Reprezentuje około 14% wszystkich diagnozowanych nowotworów u mężczyzn oraz odpowiada za około 10% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych (Rysunek 2) [9].

Zgodnie z globalnymi danymi z 2020 roku, zapadalność na raka gruczołu krokowego była tylko nieznacznie niższa niż dla raka płuca, z 1,41 miliona nowych przypadków zdiagnozowanych w tym roku. Wskaźnik standaryzowany wiekiem (ASR) dla zapadalności wynosił 30,7 na 100 tysięcy mężczyzn. W tym samym roku odnotowano 375 304 zgony z powodu raka gruczołu krokowego, co daje ASR na poziomie 7,7 na 100 tysięcy mężczyzn. Całkowita pięcioletnia chorobowość osiągnęła wartość 4,96 miliona osób [3, 9].

Warto zauważyć, że ryzyko rozwoju raka gruczołu krokowego zwiększa się wraz z wiekiem pacjenta. W związku z tym w krajach o wyższej przewidywanej długości życia obserwuje się wyższą zapadalność na ten nowotwór. Wzrost liczby przypadków w tych krajach może być również związany z lepszym dostępem do badań przesiewowych oraz z większą świadomością społeczną na temat tej choroby [3, 9].

**Rysunek 2.**  
**Nowe przypadki i zgony wśród mężczyzn z powodu nowotworów złośliwych na świecie (GLOBOCAN 2020) [9]**



## POLSKA

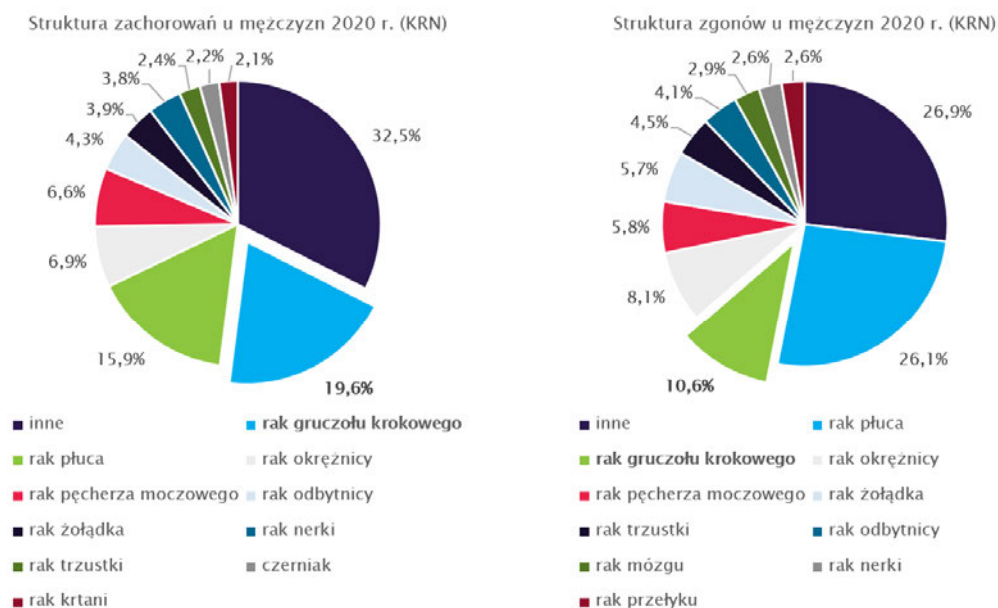
Rak gruczołu krokowego stanowi również znaczący problem zdrowotny wśród mężczyzn w Polsce. Analiza danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2020 roku pokazuje, że liczba nowo zdiagnozowanych przypadków tego nowotworu wyniosła 14 244, co daje wskaźnik standaryzowany wiekiem (ASR) na poziomie 38,7 na 100 tysięcy mężczyzn. W tym samym roku odnotowano 5 748 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego, co przekłada się na ASR wynoszący 13,6 na 100 tysięcy mężczyzn [1].

Rak gruczołu krokowego stanowił blisko 20% wszystkich nowotworów zdiagnozowanych u mężczyzn w Polsce w 2020 roku. Co więcej, był to drugi, zaraz po raku płuca, najczęstszy nowotwór prowadzący do śmierci wśród polskich mężczyzn (Rysunek 3) [1].

Prognozy na najbliższe lata wskazują na wzrost liczby zachorowań. Szacuje się, że w 2024 roku liczba nowych przypadków raka gruczołu krokowego wzrośnie do 27 375, a liczba zgonów osiągnie wartość 6 463 [10].

Ze względu na postępującą poprawę w diagnostyce oraz rosnącą świadomość społeczną dotyczącą raka gruczołu krokowego, coraz rzadziej diagnozuje się tę chorobę w postaci rozsianej. Z analizy danych KRN wynika, że w 2006 roku 20% pacjentów miało zaawansowaną postać choroby w chwili diagnozy, podczas gdy w 2016 roku odsetek ten spadł do 13% [11].

**Rysunek 3.**  
**Struktura zachorowań i zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn w 2020 r. (dane KRN) [1]**



## WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Dokładne oszacowania wielkości populacji dorosłych mężczyzn z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami zostały przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet, stanowiącej integralną część analiz HTA [12].

## 2.3. Etiopatogeneza

### 2.3.1. Nowotwór pierwotny

Etiologia raka gruczołu krokowego nie została do końca poznana. Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu stercza jest wiek. Zachorowalność znacząco wzrasta u osób powyżej 50. roku życia, osiągając wartość szczytową wśród mężczyzn w wieku 65–79 lat [10].

Do innych, istotnych czynników przyczyniających się do rozwoju raka stercza należą uwarunkowania genetyczne. Ryzyko rozwoju choroby u mężczyzn, których krewni I st. zachorowali na ten nowotwór, jest dwukrotnie większe od ryzyka występującego u mężczyzn, których krewni nie chorowali na raka gruczołu krokowego. Niektóre mutacje genowe np. BRCA2 mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania [13].

Z czynników modyfikowalnych, znaczenie ma dieta wysokotłuszczowa i otyłość, również brak aktywności fizycznej, palenie tytoniu i narażenie na androgeny mogą przyczyniać się do rozwoju raka tego narządu [10].

### 2.3.2. Przejście w stan przerzutowy i/lub nawrót choroby

Rozwój przerzutów w raku gruczołu krokowego, który początkowo był diagnozowany jako ograniczony do prostaty, również jest wynikiem skomplikowanego procesu biologicznego. Wśród kluczowych czynników, które przyczyniają się do tej transformacji należy wymienić:

- zmiany w receptorze androgenowym (AR) – rak gruczołu krokowego jest złożoną chorobą nowotworową, której rozwój i progresja są ściśle związane z działaniem androgenów i ich interakcją z receptorem androgenowym. Komórki rakowe mogą rozwijać mutacje lub zmiany w ekspresji AR, co może prowadzić do zwiększonej aktywności sygnałowej AR, nawet w obecności terapii deprywacji androgenowej co obserwuje się w przypadku progresujących do stanu opornego na kastrację (CRPC);
- angiogeneza – komórki rakowe mają zdolność do stymulowania tworzenia nowych naczyń krwionośnych, które dostarczają im składników odżywczych. Nowe naczynia krwionośne mogą również ułatwiać komórkom rakowym przedostawanie się do krwioobiegu i przenoszenie się do innych części ciała;
- obecność mikroprzerzutów w momencie pierwotnej diagnozy, które mogą pozostać w stanie uśpienia przez wiele lat;
- niedoskonałość leczenia pierwotnego (np. prostatektomii, radioterapii), podczas którego nie powiodło się usunięcie lub zniszczenie wszystkich komórek rakowych – te podobnie jak w przypadku mikroprzerzutów mogą pozostać uśpione przez dłuższy czas [14, 15].

## 2.4. Rozpoznanie

W celu rozpoznania raka gruczołu krokowego wykonuje się następujące badania diagnostyczne:

- badanie *per rectum* – ang. *digital rectal exam* (DRE),
- określenie stężenia PSA w surowicy,
- ultrasonografię przezodbytniczą (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*),
- biopsję stercza,
- badania obrazowe przy podejrzeniu zaawansowania miejscowego lub rozsiewu [5, 6].

Pierwszym, najczęściej wykonywanym badaniem u mężczyzn z podejrzeniem raka gruczołu krokowego jest badanie palpacyjne przez odbytnicę (DRE). Większość raków stercza rozwija się w strefie obwodowej gruczołu krokowego, dzięki czemu można je wykryć za pomocą DRE. Metoda ta umożliwia wykrycie zmian o objętości większej niż 0,2 ml. Uważa się jednak, że wartość diagnostyczna badania jest ograniczona i w dużej mierze zależy od doświadczenia lekarza [16].

Do podstawowych badań diagnostycznych raka stercza należy określenie stężenia PSA w surowicy. PSA jest białkiem wytwarzanym przez komórki gruczołu krokowego, odpowiedzialnym za utrzymanie płynnej postaci nasienia. PSA stanowi antygen specyficzny dla gruczołu krokowego (nie jest to marker

swoisty dla raka), stąd zwiększony poziom PSA może występować w łagodnych przerostach prostaty, zapaleniu gruczołu krokowego lub w innych stanach niezłośliwych. Badanie PSA ma jednak dużą wartość diagnostyczną w przypadku wykrywania raka stercza. Oznaczenie PSA powinno wykonywać się po raz pierwszy po ukończeniu 50. roku życia lub wcześniej u mężczyzn z obciążeniami rodzinnymi bądź ze stwierdzonymi mutacjami *BRCA2*. Nie ma uzgodnionych standardów dotyczących progów PSA świadczących o obecności raka gruczołu krokowego. Wyższe stężenia PSA wskazują na większe prawdopodobieństwo raka, jednak u niektórych mężczyzn, mimo niskiego stężenia PSA w surowicy, stawiane jest rozpoznanie C61. U mężczyzn z PSA 3–10 ng/ml zalecane jest powtórne oznaczenie PSA w celu potwierdzenia podwyższonego stężenia, przed podjęciem decyzji o potrzebie dalszej diagnostyki [6, 17].

W przypadku stwierdzenia wskazań do pogłębionej diagnostyki, najczęściej przeprowadzanym badaniem obrazowym gruczołu krokowego jest ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS). Badanie TRUS umożliwia uwidocznienie granic i struktury wewnętrznej gruczołu krokowego, jednak jego wartość w wykrywaniu raka i określaniu stopnia zaawansowania jest ograniczona. Wykonanie TRUS pozwala natomiast, na precyzyjny pomiar objętości gruczołu i ustalenie miejsca pobrania wycinka tkanki za pomocą biopsji przezodbytnicznej [5, 6].

Ostateczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego dokonywane jest w oparciu o wynik badania cytologicznego lub histologicznego uzyskanego poprzez biopsję. Biopsja może być wykonywana przezodbytniczo lub przezpowłokowo. Złotym standardem jest badanie histologiczne wycinków pobranych w wielomiejscowej biopsji rdzeniowej (gruboigłowej) pod kontrolą TRUS. Rzadziej wycinek pobiera się operacyjnie. Na podstawie obrazu mikroskopowego można ocenić stopień złośliwości histopatologicznej raka z zastosowaniem skali Gleasona (Rozdz. 2.5) [5, 6].

Poza miejscową oceną narządu, wykonywana jest ocena zaawansowania regionalnego i systemowego. Najczęściej wykorzystywanym badaniem jest tomografia komputerowa (TK) miednicy i jamy brzusznej, rzadziej wykonywane jest obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI). Badania obrazowe umożliwiają precyzyjną ocenę węzłów chłonnych, narządów jamy brzusznej, kości miednicy oraz części kręgosłupa. Scyntygrafia układu kostnego znajduje szerokie zastosowanie u chorych na raka gruczołu krokowego, ze względu na częstą obecność przerzutów w układzie kostnym [4].

## 2.5. Klasyfikacja i ocena zaawansowania

W przypadku większości nowotworów litych, w tym raka gruczołu krokowego, do oceny stopnia zaawansowania choroby stosowana jest klasyfikacja TNM, która uwzględnia zaawansowanie guza pierwotnego (T), obecność i rozległość przerzutów do węzłów chłonnych (N) oraz obecność przerzutów odległych (M). Ocena stopnia zaawansowania może uwzględniać także wynik badania histopatologicznego tkanki po radykalnym zabiegu operacyjnym, określa się ją wówczas pTNM. Klasyfikacja pTNM w dużej mierze odzwierciedla kliniczną – TNM (Tabela 1) [6].

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja TNM według UICC (8. edycja z 2017 r.) [6]**

| Cecha      | Definicja  |
|------------|--|
| <b>T</b>   | <b>Guz pierwotny</b>   |
| <b>TX</b>  | Nie można określić guza pierwotnego  |
| <b>T0</b>  | Brak cech guza pierwotnego   |
| <b>T1</b>  | Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, nie wykazują go badania obrazowe  |
| <b>T1a</b> | Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego; stanowi ≤5% wyciętej tkanki stercza  |
| <b>T1b</b> | Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego; stanowi >5% wyciętej tkanki stercza  |
| <b>T1c</b> | Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej z jednego lub obu płatów gruczołu (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)                             |
| <b>T2</b>  | Guz wyczuwalny i ograniczony do stercza  |
| <b>T2a</b> | Guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata stercza  |
| <b>T2b</b> | Guz zajmuje ponad połowę jednego płata stercza, ale nie zajmuje obu płatów   |
| <b>T2c</b> | Guz zajmuje oba płaty stercza  |
| <b>T3</b>  | Guz nacieka poza torebkę stercza   |
| <b>T3a</b> | Naciekanie pozatorebkowe (jedno- lub obustronne)   |
| <b>T3b</b> | Guz nacieka pęcherzyk(-i) nasienny(-e)   |
| <b>T4</b>  | Guz jest nieruchomy lub nacieka struktury sąsiadujące, inne niż pęcherzyki nasienne (zwieracz zewnętrzny odbytu, mięsień dźwigacz odbytu, pęcherz lub ścianę miednicy) |
| <b>N</b>   | <b>Regionalne węzły chłonne</b>  |
| <b>NX</b>  | Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych (nie pobierano wycinków z regionalnych węzłów chłonnych do badania histopatologicznego)                                 |
| <b>N0</b>  | Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych  |
| <b>N1</b>  | Przerzut(-y) w regionalnych węzłach chłonnych  |
| <b>M</b>   | <b>Przerzuty odległe</b>   |
| <b>M0</b>  | Nie stwierdza się przerzutów odległych   |
| <b>M1</b>  | Obecny(-e) przerzut(-y) odległy(-e)  |
| <b>M1a</b> | Przerzut(-y) w 1 lub w wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych  |
| <b>M1b</b> | Przerzuty do kości   |
| <b>M1c</b> | Przerzuty odległe z towarzyszącymi przerzutami w kościach lub bez takich przerzutów  |

W celu precyzyjnego ustalenia stopnia złośliwości mikroskopowej raka gruczołu krokowego stosuje się skalę Gleasona. Określa ona stopień zróżnicowania komórek nowotworowych wyrażony w skali od 1 do 5, gdzie 1 oznacza nowotwór jednolity o niskiej złośliwości i budowie zbliżonej do prawidłowej tkanki gruczołu (o najbardziej korzystnym rokowaniu), a 5 oznacza nowotwór o wysokiej złośliwości i zdolności dawania przerzutów (o złym rokowaniu). Obraz mikroskopowy raka jest zwykle niejednorodny, obserwuje się obszary o zróżnicowanym wyglądzie komórek i architekturze tkanki. Z uwagi na częstą budowę guza z komórek o różnych stopniach zróżnicowania, dla każdego pacjenta przypisuje się dwa stopnie. Pierwszy stopień podaje się w celu opisu komórek, które składają się



na największy obszar guza, a stopień drugi opisuje komórki dla drugiego pod względem wielkości obszaru. Przykładowo, jeśli guz został opisany jako 3 + 4 = 7 oznacza to, że największa część guza ma stopień 3, a kolejna pod względem wielkości część ma stopień 4. Zwykle wynik w skali Gleasona mieści się w zakresie 6–10 (Tabela 2) [18].

**Tabela 2.**  
Grupy rokownicze według skali Gleasona [18, 19]

| Grupa | Wynik w skali Gleasona |                   | Ryzyko                   |
|-------|------------------------|-------------------|--------------------------|
| I     | ≤6                     | ≤3+3              | Niskie                   |
| II    | 7                      | 3+4               | Umiarkowane korzystne    |
| III   | 7                      | 4+3               | Umiarkowane niekorzystne |
| IV    | 8                      | 4+4<br>3+5<br>5+3 | Wysokie                  |
| V     | 9–10                   | 4+5<br>5+4<br>5+5 | Wysokie                  |

Poniżej przedstawiono klasyfikację grup prognostycznych uwzględniającą stopień zaawansowania TNM, stężenie PSA w surowicy oraz wskaźnik Gleasona (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona [6]

| Grupa | T     | N     | M | PSA [ng/ml] | Wskaźnik Gleasona |
|-------|-------|-------|---|-------------|-------------------|
| I     | 1a–c  | 0     | 0 | <10         | ≤6                |
|       | 2a    | 0     | 0 | <10         | ≤6                |
| IIA   | 1a–c  | 0     | 0 | <20         | 7                 |
|       | 1a–c  | 0     | 0 | ≥10 i <20   | ≤6                |
|       | 2a, b | 0     | 0 | <20         | ≤7                |
| IIB   | 2c    | 0     | 0 | Każde       | Każdy             |
|       | 1–2   | 0     | 0 | ≥20         | Każdy             |
|       | 1–2   | 0     | 0 | Każde       | ≥8                |
| III   | 3a, b | 0     | 0 | Każde       | Każdy             |
| IV    | 4     | 0     | 0 | Każde       | Każdy             |
|       | Każde | 1     | 0 | Każde       | Każdy             |
|       | Każde | Każde | 1 | Każde       | Każdy             |

## 2.6. Stany kliniczne raka gruczołu krokowego

Grupa Robocza ds. Raka Gruczołu Krokowego (PCWG) opracowała model stanów klinicznych raka prostaty, ukierunkowany na zapewnienie właściwego postępowania klinicznego oraz rozwoju nowych technologii terapeutycznych. Podział na stany kliniczne uwzględnia stopień zaawansowania pierwotnego guza, obecność lub brak odległej choroby w badaniach obrazowych (obecność/brak przerzutów), poziom testosteronu (oporność/brak oporności na kastrację) oraz wcześniejsze stosowanie chemioterapii (Tabela 4) [20, 21].

Tabela 4.  
Model stanów klinicznych opracowany przez PCWG [21]

| Stan kliniczny   | Definicja  |
|--|--|
| <b>Zlokalizowany rak gruczołu krokowego (nieprzerzutowy)</b>             |  |
| <b>Nowo zdiagnozowany – zlokalizowana choroba</b>                        | Nowo zdiagnozowany, zlokalizowany do gruczołu krokowego .  |
| <b>Nowo zdiagnozowany – lokalnie zaawansowana choroba</b>                | Nowo zdiagnozowany, lokalnie zaawansowany guz „wysokiego ryzyka”, który wychodzi poza torebkę prostaty (naciekanie sąsiednich struktur i zajęcie sąsiadujących węzłów chłonnych, bez odległych przerzutów).  |
| <b>Rosnący PSA – niepowodzenie biochemiczne po operacji/naświetlaniu</b> | Wrażliwy na kastrację nieprzerzutowy rak prostaty, choroba niewykrywalna w obrazie radiograficznym.  |
| <b>nmCRPC</b>  |  |
| <b>Rosnący PSA – niepowodzenie biochemiczne po terapii ADT</b>           | Pacjenci z progresją biochemiczną po terapii miejscowej lub nowo zdiagnozowani z miejscowo zaawansowaną chorobą, którzy poddani zostali terapii hormonalnej i wystąpiła u nich progresja biochemiczna pomimo kastracyjnych poziomów testosteronu (<50 ng/dl) bez wykrywalnej choroby w badaniach obrazowych (scyntygrafia kości, TK, MRI). |
| <b>mHSPC</b>   |  |
| <b>Nowo zdiagnozowany – choroba przerzutowa</b>                          | Choroba przerzutowa wykrywalna w badaniach obrazowych (scyntygrafia kości, TK, MRI) w chwili diagnozy. Pacjenci nie otrzymali lub nadal reagują na pierwotną terapię ADT.  |
| <b>Przerzutowy CRPC (mCRPC)</b>  |  |
| <b>Bezobjawowy / minimalnie objawowy mCRPC</b>                           | Pacjenci bez objawów lub z minimalnymi objawami (np. zgłaszanie bólu) nieleczeni wcześniej chemioterapią lub brak progresji podczas leczenia chemioterapią lub inną zarejestrowaną terapią.  |
| <b>Objawowy mCRPC</b>  | Pacjenci z mCRPC doświadczający umiarkowanych do ciężkich objawów, z progresją na inhibitory biosyntezy androgenowej i/lub inhibitor sygnałowy receptora androgenowego i nie otrzymali lub nie mieli progresji podczas leczenia chemioterapią.   |
| <b>mCRPC z progresją w trakcie/po pierwszej linii chemioterapii</b>      | Pacjenci z chorobą przerzutową po niepowodzeniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.  |

## 2.7. Obraz kliniczny

Rak stercza we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie wywołuje objawów klinicznych. Niekiedy u chorych występują objawy ze strony układu moczowego będące następstwem rozrostu stercza,

takie jak częstomocz, nykturia, nagłaće parcie, pieczenie w czasie mikcji, wąski strumień moczu, uczucie niepełnego wypróżnienia, sporadycznie występuje krwinkomocz [4, 5].

Często pierwsze objawy związane są z wystąpieniem przerzutów do kości, przejawiające się w postaci bólu kostnego, ucisku innych struktur, rzadko dochodzi do złamań kości. U pacjentów niekiedy obserwuje się zaburzenia neurologiczne, które mogą wystąpić w przypadku przerzutów do kręgosłupa, prowadząc do ucisku na rdzeń kręgowy i objawów neurologicznych, takich jak osłabienie kończyn, zaburzenia czucia czy trudności w oddawaniu moczu [4, 5].

## 2.8. Rokowanie i przebieg naturalny

Najczęściej w początkowym stadium choroby, rak gruczołu krokowego jest ograniczony do obwodowej części narządu, w której powstaje, a pacjent nie odczuwa objawów klinicznych. Zazwyczaj w kolejnych latach, następuje faza inwazyjna choroby, kiedy nowotwór nacieka sąsiadujące tkanki i narządy oraz rozprzestrzenia się w organizmie. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, drogą naczyń limfatycznych. Przerzuty powstają również drogą naczyń krwionośnych. Rak stercza daje przerzuty do kości, rzadziej ogniska przerzutowe są widoczne w wątrobie, płucach i mózgu [3].

Rokowanie dla pacjentów z mHSPC jest zróżnicowane i zależy od wielu czynników, takich jak ogólny stan zdrowia pacjenta, rozpoznanie w momencie diagnozy (pierwotnie rozpoznany mHSPC lub nawrót po leczeniu regionalnym), lokalizacja i liczba przerzutów oraz ewentualna odpowiedź na wcześniejsze leczenie. Chociaż mHSPC jest zaawansowaną postacią raka, odpowiedź na ADT jest zazwyczaj dobra, co prowadzi do poprawy objawów i przedłużenia czasu przeżycia. Szacunkowy czas przeżycia całkowitego w zależności od rozpoznania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5) [3, 8].

**Tabela 5.**  
Mediana przeżycia całkowitego w zależności od momentu postawienia rozpoznania i stopnia obciążenia przerzutami [8]

| Populacja  | Niskie obciążenie przerzutami (ang. <i>low volume</i> ) | Wysokie obciążenie przerzutami (ang. <i>high volume</i> ) |
|--|---|---|
| Pacjenci nawrotowi wcześniej leczeni miejscowo (ang. <i>metachronous</i> ) | mediana OS: 8 lat                                       | mediana OS: 4,5 roku                                      |
| Pacjenci zdiagnozowani <i>de novo</i> (ang. <i>synchronous</i> )           | mediana OS: 4,5 roku                                    | mediana OS: 3 lata  |

Dotyczy pacjentów leczonych wyłącznie ADT

Wprowadzenie nowych terapii skojarzonych z ADT, takich jak chemioterapia czy nowsze leki antyandrogenowe, dodatkowo poprawiło rokowanie dla pacjentów z mHSPC. Mediana czasu przeżycia dla pacjentów z mHSPC, dzięki nowoczesnym terapiom, może sięgać kilku lat. Niemniej jednak, mimo początkowej odpowiedzi na leczenie, większość pacjentów z mHSPC w końcu rozwija postać oporną na kastrację (mCRPC) [3].

## 2.9. Leczenie

Wybór opcji terapeutycznych, w przypadku mHSPC, uzależniony jest od czynników takich jak: ogólny stan pacjenta, rozpoznanie w momencie diagnozy (pierwotnie rozpoznany mHSPC lub nawrót po leczeniu regionalnym), stopień rozprzestrzenienia choroby, wcześniej podjęte leczenie i odczuwane objawy. Co do zasady, stosuje się leczenie skojarzone [3, 4, 22].

Dla mężczyzn, u których w momencie początkowej diagnozy raka prostaty stwierdzono chorobę przerzutową (mHSPC *de novo*), korzyść z miejscowej terapii (np. radioterapia) pozostaje kwestią dyskusyjną – takie postępowanie najczęściej zalecane jest u pacjentów z niskim obciążeniem przerzutami (*low-volume*). Pozostałym chorym oferuje się leczenie systemowe [22].

Jeśli u pacjenta wykonano orchidektomię, nie ma potrzeby stosowania kastracji farmakologicznej, w przeciwnym przypadku, zalecana jest terapia hormonalna tj. terapia deprywacji androgenów (ADT) prowadzona z użyciem analogów gonadoliberyny (GnRH)<sup>1</sup> tj. agonistów GnRH (goserelina, leuproleina, tryptorelina) lub antagonistów GnRH (degarelik, relugoliks). ADT stosuje się w monoterapii lub w połączeniu z antyandrogenami o budowie steroidowej (np. octan cyproteronu czy octan medroksy-progesteronu) lub antyandrogenami niesteroidowymi (np. nilutamid, flutamid czy bikalutamid), które konkurując z androgenami na poziomie receptorowym znoszą wpływ resztkowego testosteronu. Postępowanie to nazywane jest całkowitą blokadą androgenową [3, 4]. Chociaż tradycyjne środki ADT przynoszą korzyści pacjentom z rakiem gruczołu krokowego, mogą one powodować znaczące działania niepożądane związane z manipulacją hormonalną. ADT prowadzi do obniżenia poziomu testosteronu w surowicy o ponad 95%, co skutkuje szeregiem zmian fizjologicznych. Zmiany w homeostazie kości i mięśni, profilu lipidowym oraz wrażliwości na insulinę mogą prowadzić do złamań, cukrzycy i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Inne skutki uboczne to uderzenia gorąca, ginekomastia, dysfunkcja seksualna oraz problemy z zdrowiem psychicznym [23].

Mając na uwadze, iż komórki raka stercza pomimo stosowania ADT nadal wykorzystują szlak sygnałowy receptora androgenowego (AR) do wzrastania, u pacjentów wprowadza się kolejne metody leczenia, wykorzystujące chemioterapię systemową docetaxelem (DOC) i/lub inhibitory ścieżki receptora androgenowego (ARPI) w celu wzmocnienia terapii systemowej [23].

Inhibitory ścieżki receptora androgenowego (ARPIs) zostały wprowadzone do postępowania w kilku generacjach – wspomniane już antyandrogeny niesteroidowe I-generacji to m.in. bikalutamid. Do grupy leków II-generacji niesteroidowych ARPIs należą enzalutamid (ENZ), apalutamid (APA) oraz darolutamid (DAR). Leki te działają poprzez konkurencyjne hamowanie AR, blokując różne etapy szlaku sygnałowego AR. Różnice między substancjami polegają głównie na ich mechanizmie

<sup>1</sup>GnRH czyli hormon uwalniający hormon gonadotropiny, to hormon przedniego płata przysadki, który pobudza uwalnianie hormonu folikulotropowego oraz hormonu luteinizującego (LH), zatem leki – analogi GnRH obejmują również analogi LHRH, tj. hormonu uwalniającego hormon luteinizujący.

działania, zdolności do przenikania przez barierę krew-mózg (nieznaczna w przypadku DAR) oraz ich profilach bezpieczeństwa. Obok niesteroidowych ARPIs, dla pacjentów z mHSPC dostępny jest również abirateron / octan abirateronu (ABI), czyli substancja o budowie steroidowej [23].

Tym samym, u pacjentów z mHSPC zwykle wskazana jest terapia dwu- lub trzyskładnikowa, złożona z ADT oraz innej terapii systemowej lub ADT podawanej wraz z DOC i ARPI [3, 4]. Jak zaznaczono wcześniej, wybór terapii uzależniony jest m.in. od stopnia zaawansowania choroby (*low vs high-volume*) oraz ogólnego stanu pacjenta.

Przedmiotem debat ekspertów klinicznych jest możliwość sekwencyjnego stosowania ARPI w kolejnych stadiach choroby. W praktyce klinicznej, pacjenci, którzy rozwijają oporność na jeden z ARPIs, mogą być przenoszeni na inny ARPI w nadziei na uzyskanie dalszej odpowiedzi. Jednak mechanizmy oporności na te leki mogą być podobne, co sprawia, że skuteczność sekwencyjnego stosowania może być ograniczona. Wytyczne praktyki klinicznej nie rekomendują takiego postępowania [7].

### 3. Wytyczne postępowania terapeutycznego

W celu określenia aktualnych zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z mHSPC przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zakwalifikowano 1 polskie oraz 7 międzynarodowych wytycznych, aktualizowanych w ostatnim czasie. W przypadku wytycznych zagranicznych przedstawiono wyłącznie najnowsze dokumenty, które ukazały się po dacie publikacji wyników badania ARASENS, zawierające zalecenia obejmujące ocenianą interwencję. Zestawienie uwzględnionych wytycznych wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla mHSPC

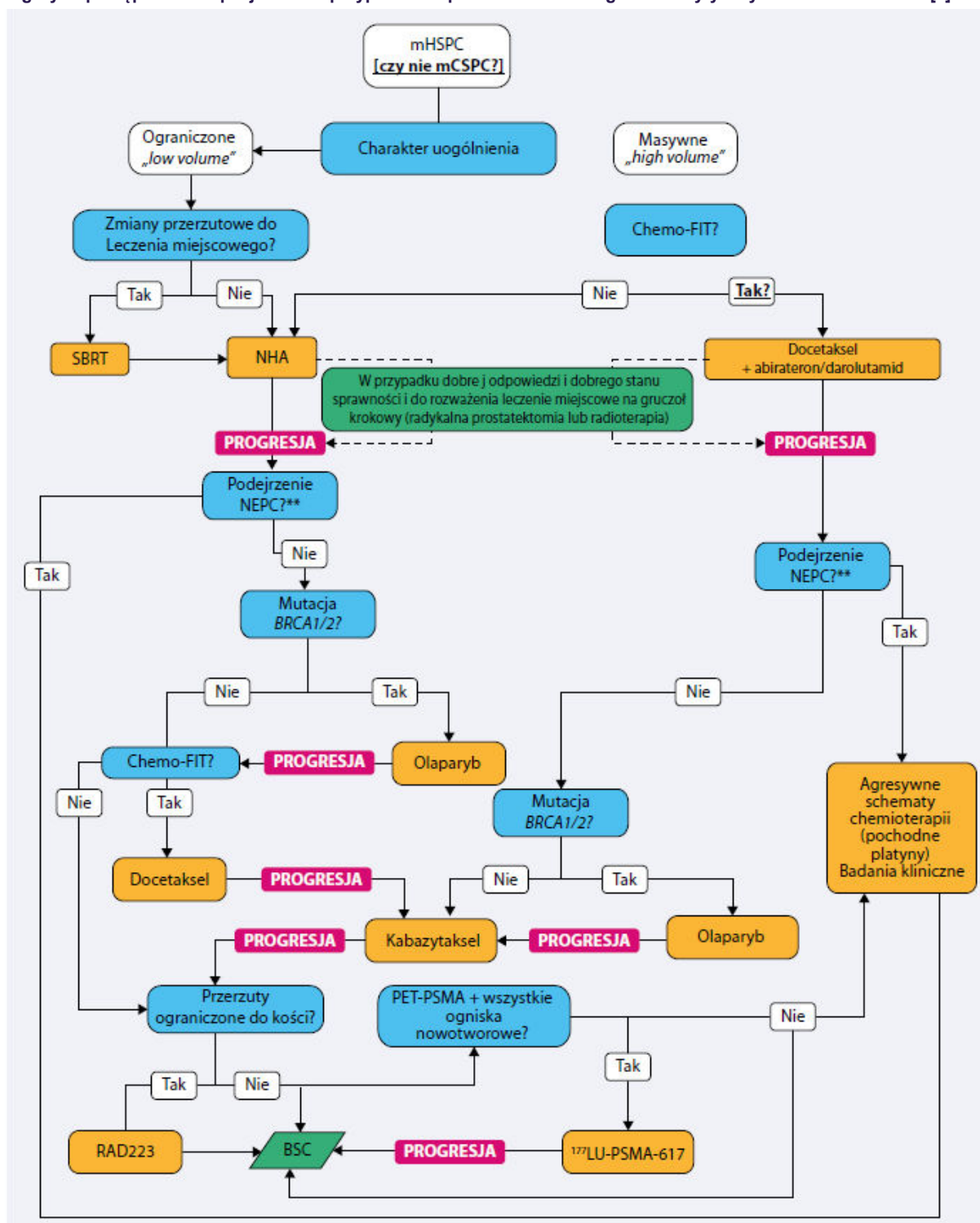
| Nazwa towarzystwa/organizacji  | Analizowany obszar   | Rok publikacji/aktualizacji | Ref. |
|--|--|-----------------------------|------|
| <b>Wytyczne polskie</b>  |  |                             |      |
| Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)      | Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego                     | 2023                        | [5]  |
| <b>Wytyczne zagraniczne</b>  |  |                             |      |
| Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)  | Konsensus dotyczący postępowania w zaawansowanym raku gruczołu krokowego                           | 2023                        | [24] |
| American Society of Clinical Oncology (ASCO)   | Postępowanie w hormonowrażliwym zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym raku gruczołu krokowego | 2023                        | [25] |
| American Urological Association / Society of Urologic Oncology (AUA / SUO)                   | Wytyczne postępowania w zaawansowanym raku gruczołu krokowego                                      | 2023                        | [7]  |
| Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group (CUA-CUOG)                  | Wytyczne postępowania w mHSPC  | 2022                        | [26] |
| European Association of Urology i inne towarzystwa (EAU / EANM / ESTRO / ESUR - ISUP / SIOG) | Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego  | 2023                        | [6]  |
| European Society for Medical Oncology (ESMO)   | Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w przypadku raka gruczołu krokowego            | 2023                        | [27] |
| National Comprehensive Cancer Network (NCCN)   | Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w przypadku raka gruczołu krokowego            | 2023                        | [28] |

## WYTYCZNE POLSKIE

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTOK i PTU 2023, w leczeniu pacjentów z mHSPC, **DOC + ADT** w porównaniu z **ADT w skojarzeniu z nowoczesnymi lekami hormonalnymi (ABI, ENZ, APA, DAR)** charakteryzuje się porównywalną skutecznością (*poziom jakości dowodów naukowych I, kategoria rekomendacji A*).

U wszystkich chorych z mHSPC o wysokim obciążeniu przerzutami (*high-volume*), zalecane jest rozważenie stosowania terapii skojarzonej opartej na połączeniu **ADT + nowoczesne leki hormonalne (ABI, ENZ, APA, DAR)** lub **ADT + DOC** (*poziom jakości dowodów naukowych I, kategoria rekomendacji A*), przy czym, terapia potrójna (**ADT + DOC + ABI** lub **ADT + DOC + DAR**) charakteryzuje się największą aktywnością (*poziom jakości dowodów naukowych I, kategoria rekomendacji A*). Terapia potrójna (**ADT + DOC + ABI** lub **ADT + DOC + DAR**) jest również opcją z wyboru dla chorych z mHSPC o wysokim obciążeniu przerzutami (*high-volume*) (*poziom jakości dowodów naukowych III, kategoria rekomendacji B*). Rekomendowany w wytycznych PTOK i PTU 2023 sposób postępowania z pacjentem u którego rozpoznano mHSPC przedstawiono na schemacie (Rysunek 4).

Rysunek 4. Algorytm postępowania z pacjentem w przypadku rozpoznania mHSPC zgodnie z wytycznymi PTOK i PTU 2023 [5]



Poziom jakości dowodów naukowych:

- I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją;
- II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych;
- III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;
- IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów.

Kategorie rekomendacji:

- A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej;
- B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej;
- C – wskazania określane indywidualnie.



## WYTYCZNE ZAGRANICZNE

## APCCC 2023

Podczas Konferencji dot. postępowania w zaawansowanym raku prostaty 2022 (APCCC ang. *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference*) 117 ekspertów z wielodyscyplinarnego panelu wypracowało konsensus w obszarach dyskusyjnych m.in. w sprawie postępowania z nowo zdiagnozowanym pacjentem z mHSPC (Tabela 7) [24].

Tabela 7.  
Konsensus APCCC 2022 dotyczący postępowania u pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC – z uwzględnieniem zmian o charakterze oligometastatycznym [24]

| Pytanie  | Zalecenie  | Konsensus           |
|--|--|---------------------|
| Zalecana terapia dla większości pacjentów z mHSPC  | ADT + inna terapia systemowa i/lub miejscowa RTH | 97% silny konsensus |
| Zalecana terapia dla pacjentów z synchronicznym mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami ( <i>high-volume</i> )   | ADT + inna terapia systemowa                     | 96% silny konsensus |
| Zalecana terapia dla pacjentów z synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami ( <i>low-volume</i> )   | ADT + inna terapia systemowa i/lub miejscowa RTH | 99% silny konsensus |
| Zalecana terapia dla pacjentów z metachronicznym mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami ( <i>high-volume</i> )  | ADT + inna terapia systemowa                     | 93% silny konsensus |
| Zalecana radioterapia dla pacjentów z synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami ( <i>low-volume</i> ) leczonych schematem skojarzonym ADT + DOC + ARPI   | TAK – dodać radioterapię                         | 80% konsensus       |
| Schemat leczenia trójskładnikowego ADT + DOC + ARPI  | Podawać jednocześnie (równocześnie)              | 82% konsensus       |
| Czy przeprowadzasz ocenę geriatryczną za pomocą walidowanych narzędzi (np. G8/miniCOG/CGA) u większości pacjentów z mHSPC, którzy mają 75 lat  | NIE  | 77% konsensus       |
| Czy informacje na temat profilowania genomowego guza (głównego guza lub biopsji zmiany przerzutowej) wpłynęłyby na Twoją decyzję dotyczącą pierwszej linii leczenia mHSPC u większości pacjentów, gdyby były dostępne bez ograniczeń | NIE  | 75% konsensus       |
| Zalecana terapia dla pacjentów z mHSPC o dużym obciążeniu przerzutami ( <i>high-volume</i> ) oraz obecnością $\geq 2$ patogennych zmian w RB1, TP53 i/lub utracie PTEN   | ADT + DOC + ARPI                                 | 75% konsensus       |
| Zalecana terapia zamiast ADT w przypadku ograniczonych możliwości finansowych  | Orchidektomia                                    | 76% konsensus       |
| Zalecana terapia dla pacjentów z oligometastatycznym synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami ( <i>low-volume</i> ) leczonych miejscowo   | ADT + ABI/APA/ENZ                                | 89% konsensus       |
| Zalecana terapia dla pacjentów z oligometastatycznym synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami ( <i>low-volume</i> ) nieleczonych miejscowo  | ADT + ABI/APA/ENZ                                | 90% silny konsensus |
| Zalecana terapia miejscowa ukierunkowana na zmianę pierwotną dla pacjentów z oligometastatycznym synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami ( <i>low-volume</i> )   | RTH  | 95% silny konsensus |
| Zalecana terapia miejscowa guzów wtórnych (w węzłach chłonnych zaotrzewnowych) dla pacjentów z oligometastatycznym synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami ( <i>low-volume</i> )                                       | RTH  | 90% silny konsensus |
| Zalecana terapia systemowa dla pacjentów z oligometastatycznym synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami ( <i>low-volume</i> ) i guzami wtórnymi (w węzłach chłonnych zaotrzewnowych)                                    | ADT + ABI/APA/ENZ                                | 92% silny konsensus |

| Pytanie  | Zalecenie         | Konsensus           |
|--|-------------------|---------------------|
| Zalecana terapia systemowa dla pacjentów z oligometastatycznym synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami ( <i>low-volume</i> ) | ADT + ABI/APA/ENZ | 90% silny konsensus |

**mHSPC synchroniczny** – odnosi się do pacjentów, u których rak gruczołu krokowego z przerzutami jest diagnozowany jednocześnie z pierwotnym rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (*de novo*) [8];

**mHSPC metachroniczny** – Dotyczy pacjentów, którzy pierwotnie zostali zdiagnozowani z miejscowym rakiem gruczołu krokowego i byli początkowo leczeni za pomocą terapii radykalnej, takiej jak prostatektomia lub radioterapia. W przeciwieństwie do pacjentów z MOCRPC, u których obserwuje się rosnący poziom PSA w trakcie leczenia ADT i u których następnie rozwijają oporność na kastrację, metachroniczny mHSPC dotyczy tych pacjentów, którzy są obserwowani w kontekście rosnącego PSA aż do momentu pojawienia się przerzutów, a następnie rozpoczyna się leczenie ADT (pacjenci nawrotowi) [8].

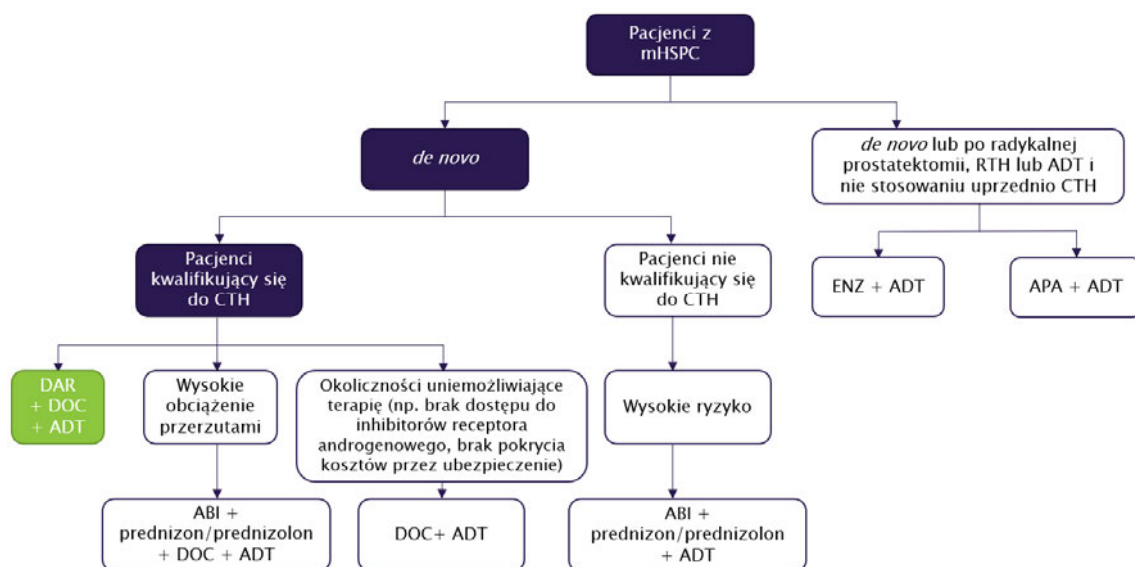
### ASCO 2023

Wytyczne ASCO zostały zaktualizowane dzięki uwzględnieniu wyników badań ARASENS, PEACE-1, dłuższego okresu obserwacji dla punktów końcowych związanych z przeżyciem z badań ARCHES i ENZAMET. Celem opracowania była ocena zasadności stosowania jednoczesnej, potrójnej terapii u pacjentów z mHSPC. W wytycznych zaproponowano algorytm postępowania, w zależności od tego czy u pacjenta nowotwór rozpoznano *de novo* czy jest to nawrót po wcześniejszym leczeniu miejscowym oraz względem możliwości kwalifikacji do leczenia chemioterapeutycznego, który zobrazowano na rysunku poniżej (Rysunek 5) [25].

Zgodnie z rekomendacjami dostępnymi jest 5 oddzielnych schematów dwuskładnikowych, które mogą być stosowane w terapii mHSPC: **DOC + ADT, ABI + ADT, ENZ + ADT, APA + ADT** oraz **DAR + ADT**. W terapii potrójnej zalecane są wyłącznie: **ABI + DOC + ADT** oraz **DAR + DOC + ADT**. Stosowanie dostępnych substancji czynnych w kombinacjach innych niż wymienione nie jest dopuszczalne (**typ: oparte na dowodach, nieznany stosunek korzyści do ryzyka; jakość dowodów: brak dostępnych; siła zalecenia: mocne**) [25].

Pacjentom z mHSPC o wysokim obciążeniu przerzutami (*high-volume*), którzy kwalifikują się do CTH ale nie chcą lub nie mogą przyjąć potrójnej terapii, zaleca się **DOC + ADT (typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: mocne)** [25].

Rysunek 5.  
Algorytm postępowania z pacjentem z rozpoznaniem mHSPC zgodnie z wytycznymi ASCO 2023 [25]



Pacjentom z nowo rozpoznanym mHSPC *high-volume*, u których możliwe jest rozpoczęcie terapii DOC + ADT należy zaproponować potrójną terapię **ABI + DOC + ADT** (**typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: mocne**) [25].

Pacjentom z nowo rozpoznanym mHSPC, u których możliwe jest rozpoczęcie terapii DOC + ADT należy zaproponować terapię potrójną **DAR + DOC + ADT**. Zalecany schemat dawkowania to DAR w dawce 600 mg BID w dwóch tabletkach po 300 mg p.o. z posiłkiem (do osiągnięcia całkowitej dawki dobowej 1200 mg) + ADT, terapię DOC w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> należy rozpocząć w czasie 6 tyg. od podania pierwszej dawki DAR, podanie *iv* raz na trzy tyg. do 6 cykli (**typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: mocne**) [25].

W przypadku mHSPC o niskim obciążeniu przerzutami (*low-volume*), którzy kwalifikują się do CTH, **nie należy zalecać DOC + ADT** ze względu na brak wystarczających dowodów na skuteczność takiego postępowania (**typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: mocne**) [25].

Leczenie **DOC** pacjentów z mHSPC należy prowadzić w schemacie 6 cykli podawanych raz na trzy tyg. w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> z lub bez prednizolonu (**typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: mocne**) [25].

Zarówno pacjentom z nowo rozpoznanym mHSPC jak i pacjentom uprzednio leczonym poprzez wykonanie radykalnej prostatektomii lub podanie RTH w stadium miejscowym choroby, należy zaproponować terapię **ENZ + ADT** (**typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: mocne**) lub **APA + ADT** [25].

### AUA / SUO 2023

W wytycznych AUA / SUO 2023 wskazano, że po zdiagnozowaniu mHSPC należy ocenić zakres choroby przerzutowej (obecność zmian metastatycznych w kościach, zajęcie węzłów chłonnych, przerzuty trzewne) (*zasada praktyki klinicznej*). Dodatkowo, istotne jest określenie obciążenia przerzutami oraz ocena pod kątem objawów choroby przerzutowej występujących u pacjenta podczas ustalenia dalszego postępowania (*umiarkowana rekomendacja; poziom dowodów B*). Zaleca się oznaczenie stężenia PSA na początku oraz co 3 / 6 mies. po rozpoczęciu terapii ADT wraz z rozważeniem okresowych kontrolnych badań obrazowych, dodatkowo można wykonać badanie genetyczne (*zasada praktyki klinicznej*) [7].

**Leczenie pacjentów z mHSPC** powinno składać się z **ADT** polegającej na przyjmowaniu **agonistów lub antagonistów GnRH** lub **wykonania kastracji chirurgicznej** (*silna rekomendacja; poziom dowodów B*). Dodatkowo terapię **ADT** należy prowadzić **w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną na receptor androgenowy** (ABI + prednizon / APA / ENZ) lub z chemioterapią (DOC) (*silna rekomendacja; poziom dowodów A*). W przypadku pacjentów z **de novo rozpoznanym mHSPC** zaleca się **ADT w skojarzeniu z DOC oraz ABI + prednizon lub DAR** (*silna rekomendacja; poziom dowodów (ABI) A; (DAR) B*). Jeżeli u pacjenta stwierdzono niskie obciążenie przerzutami (*low-volume*) istnieje możliwość rozpoczęcia **RTH gruczołu krokowego w skojarzeniu z ADT** (*warunkowa rekomendacja; poziom dowodów C*). Z wyjątkiem konieczności blokady nagłego wzrostu testosteronu, **nie należy zalecać** pacjentom **antyandrogenów pierwszej generacji** (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu) **w skojarzeniu z agonistami GnRH** (*silna rekomendacja; poziom dowodów A*). Nie należy zalecać terapii ukierunkowanej na receptor androgenowy (ABI + prednizon / APA / bikalutamid / DAR / ENZ / flutamid / nilutamid) bez ADT (*opinia eksperta*) [7].

### CUA - CUOG 2023

Zgodnie z zapisami w zaktualizowanych wytycznych CUA - CUOG 2023, u wszystkich **nowo zdiagnozowanych** pacjentów z **przerzutowym rakiem gruczołu krokowego** należy rozpocząć terapię **ADT** (*poziom dowodów 1, silna rekomendacja*). Dodatkowo, terapię należy zróżnicować w zależności od tego czy u pacjenta występuje niskie obciążenie przerzutami, czy wysokie obciążenie przerzutami (Rysunek 6) [26].

W przypadku chorych z *low-volume* mHSPC, **ADT** można stosować w skojarzeniu z **APA** (w dawce 240 mg), **ENZ** (w dawce 160 mg/d) lub **ABI**. **Potrójną terapię** należy rozważyć u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do terapii DOC i u których terapia DOC jest wskazana. Niezależnie od obciążenia przerzutami można stosować **DAR + DOC + ADT** (*poziom dowodów 1, silna rekomendacja*). U wszystkich pacjentów z *low-volume* mHSPC, należy rozważyć **RTH** gruczołu krokowego (zewnętrzną wiązką) (*poziom dowodów 2, silna rekomendacja*) [26].

U pacjentów z *high-volume* mHSPC rekomendowane jest stosowanie **ADT** w skojarzeniu z **ABI, APA** (w dawce 240 mg), **ENZ** (w dawce 160 mg/d) lub **DOC**. Terapia systemowa – 6 cykli **DOC** w dawce

75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg. **w skojarzeniu z ADT** stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów w dobrym stanie ogólnym (*poziom dowodów 1, silna rekomendacja*). Chemioterapia z wykorzystaniem **DOC** może być także zalecana w przypadku mHSPC **wysokiego ryzyka** (definiowanego jako co najmniej dwa spośród następujących czynników: 8–10 w skali Gleasona, przerzuty trzewne,  $\geq 3$  przerzuty do kości) oraz dobrego stanu ogólnego (*poziom dowodów 1, silna rekomendacja*). Jeżeli pacjent spełnia kryteria kwalifikacji do terapii DOC i jest ona wskazana, należy rozważyć **potrójną terapię**. Można stosować **DAR + DOC + ADT** (*poziom dowodów 1, silna rekomendacja*). Inną opcję terapeutyczną dla chorych z mHSPC *high-volume* stanowi **ABI + prednizon + DOC + ADT** (*poziom dowodów 1, silna rekomendacja*) [26].

#### Rysunek 6.

Opcje terapeutyczne rekomendowane pacjentom z mHSPC zgodnie z wytycznymi CUA-CUOG 2023 [26]



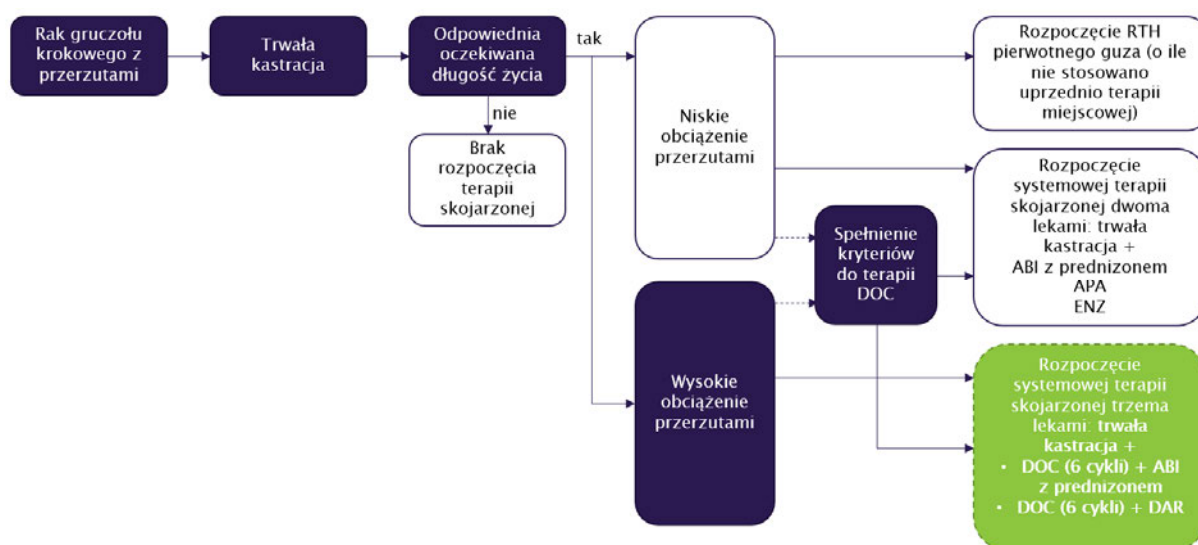
\*Należy rozważyć u pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do terapii DOC i u których terapia DOC jest wskazana

#### EAU / EANM / ESTRO / ESUR - ISUP / SIOG 2023

W rekomendacjach sformułowanych dzięki współpracy 5 towarzystw, których zakres działalności obejmuje leczenie mHSPC wskazano, że **w pierwszej linii leczenia**, przy rozpoczęciu terapii ADT, należy zaproponować pacjentom zagrożonym wystąpieniem ucisku rdzenia kręgowego lub niedrożnością pęcherza moczowego, leczenie antagonistami GnRH lub przeprowadzenie orchidektomii (*silna rekomendacja*). Pacjentom, u których **nie występują objawy ze strony guza M1**, zalecana jest **wczesna terapia systemowa** (*silna rekomendacja*). Można także rozważyć krótkoterminowe podanie antagonistów receptora androgenowego starszej generacji pacjentom z guzem M1, którzy rozpoczynają terapię agonistami GnRH celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia zjawiska gwałtownego zaostrzenia dolegliwości (ang. *flare-up phenomenon*) (*słaba rekomendacja*). Monoterapia antagonistami receptora androgenowego nie jest zalecana chorym w przypadku obecności przerzutów M1 (*silna rekomendacja*), natomiast warto w takich przypadkach rozważyć leczenie ADT w skojarzeniu z terapią systemową (*silna rekomendacja*). Monoterapia ADT nie powinna być zalecana pacjentom w przypadku choroby przerzutowej – M1, którzy nie mają przeciwwskazań do terapii skojarzonej i ich oczekiwana długość życia jest wystarczająca do tego aby odczuć korzyści z zastosowania terapii skojarzonej ( $\geq 1$  rok) oraz gdy pacjenci są w stanie zaakceptować zwiększone

ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (*silna rekomendacja*). Pacjentom z **chorobą przerzutową M1**, rekomenduje się **ADT w skojarzeniu z ABI i prednizonem lub APA lub ENZ** o ile spełniają kryteria kwalifikacji do zastosowania danego schematu terapeutycznego (*silna rekomendacja*). Pacjentom z **chorobą przerzutową M1**, którzy kwalifikują się do terapii DOC, należy zalecać **DOC w skojarzeniu z ADT + ABI lub DAR** (*silna rekomendacja*). Poza warunkami badania klinicznego (z wyjątkiem sytuacji, gdy zaistnieje konieczność kontroli objawów) nie należy proponować ADT wraz z terapią miejscową (RTH lub leczeniem chirurgicznym) jeżeli u pacjenta stwierdzono przerzuty M1 oraz duże obciążenie przerzutami (*silna rekomendacja*). Poza warunkami badania klinicznego, nie zaleca się ADT w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym (*silna rekomendacja*). Terapia dostosowana do przerzutów może być oferowana pacjentom z przerzutami (M1) jedynie w warunkach badania klinicznego lub dobrze zaprojektowanego prospektywnego badania kohortowego (*silna rekomendacja*). Jeśli wykryto chorobę przerzutową (M1) i obciążenie przerzutami jest niskie (**M1a**), oprócz **ADT** warto stosować w skojarzeniu z **RTH gruczołu krokowego** (w dawkach do równowartości 72 Gy we frakcjach 2 Gy) (*silna rekomendacja*). Zalecenia przedstawiono na schemacie (Rysunek 7) [6].

**Rysunek 7.**  
Opcje terapeutyczne rekomendowane pacjentom z mHSPC zgodnie z zaleceniami EAU / EANM / ESTRO / ESUR - ISUP / SIOG 2023 [6]



Linia przerywana oznacza słabą rekomendację.

### ESMO 2023

Zaktualizowane wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), uwzględniają wyniki badań PEACE-1 oraz ARASENS w populacji pacjentów mHSPC. Proponowaną ścieżkę terapeutyczną przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 8). Rekomendowane terapie to:

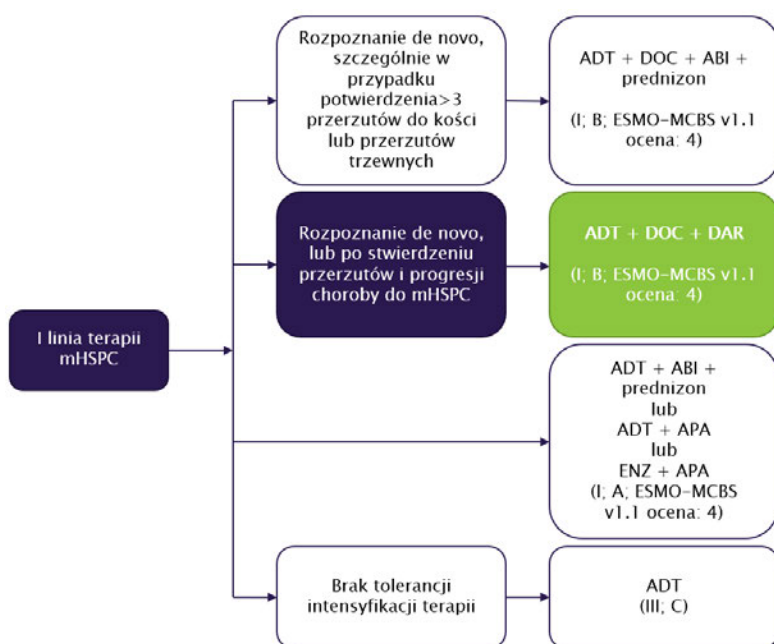
- **ADT w skojarzeniu z DOC + ABI oraz prednizonem** w pierwszej linii leczenia pacjentów z nowo rozpoznany mHSPC, którzy nie mają przeciwwskazań do włączenia terapii, szczególnie

u chorych z >3 przerzutami do kości lub przerzutami trzewnymi (*poziom wiarygodności danych: I, siła zaleceń: B; ESMO-MCBS v1.1 ocena: 4; schemat nie zatwierdzony przez EMA lub FDA*);

- **ADT w skojarzeniu z DOC + DAR** jest zalecana w pierwszej linii leczenia pacjentów z nowo rozpoznany mHSPC oraz pacjentów, u których wystąpiły przerzuty i nastąpiła progresja choroby do mHSPC (*poziom wiarygodności danych: I, siła zaleceń: B; ESMO-MCBS v1.1 ocena: 4*);
- Alternatywną opcję terapeutyczną stanowi połączenie leków hormonalnych z ADT, np.: **ABI + prednizon + ADT** (*ESMO-MCBS v1.1 ocena: 4*), **APA + ADT** (*ESMO-MCBS v1.1 ocena: 4*) lub **ENZ + ADT** (*ESMO-MCBS v1.1 ocena: 4*) rekomendowane **w I linii leczenia** (*poziom wiarygodności danych: I, siła zaleceń: A*);
- **Monoterapia ADT** w mHSPC może być stosowana wyłącznie u pacjentów, którzy reagują na leczenie ADT i nie tolerują intensyfikacji terapii (*poziom wiarygodności danych: III, siła zaleceń: C*) [27].

#### Rysunek 8.

Opcje terapeutyczne rekomendowane pacjentom z mHSPC – opracowane na podstawie wytycznych ESMO 2023 [27]



W rekomendacjach ESMO stosowane są trzy poziomy wiarygodności danych, gdzie I oznacza istnienie dowodów z  $\geq 1$  dużego badania RCT, o dobrej jakości metodologicznej lub z prawidłowo przeprowadzonej metaanalizy badań z randomizacją. Poziom II wskazuje na istnienie małych badań RCT lub badań RCT o licznej próbie badanej, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości lub dowody z metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością. Poziom III to dowody z prospektywnych badań kohortowych. Dodatkowo wyszczególniono trzy oznaczenia siły zaleceń: A – mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane; B – mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, zastosowanie jest opcjonalne.

#### NCCN 2023

Terapie systemowe zalecane przez NCCN chorym na mHSPC z uwzględnieniem poziomu dowodów naukowych dla poszczególnych kategorii zestawiono w tabeli (Tabela 8). W przypadku gdy u pacjenta stwierdzono obecność przerzutów w kościach podporowych lub w sytuacji odczuwania objawów, można rozważyć radioterapię ognisk przerzutowych w kościach z zastosowaniem radioterapii przy

użyciu wiązki zewnętrznej (EBRT). Jeżeli pacjent nie odczuwa objawów choroby przerzutowej i jego przewidywana długość życia nie przekracza 5 lat, zalecane jest zastosowanie monoterapii ADT lub obserwacja. Rekomendowane jest wykonanie badania pod kątem mutacji genów naprawy rekombinacji homologicznej (HRRm), dodatkowo można rozważyć wykonanie testu pod kątem niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) lub upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR). U pacjentów z progresją oligometastatyczną, gdy celem jest wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, można rozważyć radioterapię stereotaktyczną (SBRT) przerzutów. Terapia antyresorpcyjna kości jest wskazana w przypadku podwyższonego ryzyka złamań stwierdzonego z wykorzystaniem metody FRAX u pacjentów z mHSPC [28].

**Tabela 8.**  
Terapie zalecane w przypadku mHSPC zgodnie z wytycznymi NCCN [28]

| Interwencja   | E  | S  | Q  | C  | A  |
|---|----|----|----|----|----|
| <b>Preferowane interwencje</b>  |    |    |    |    |    |
| ADT (agonista GnRH) + ABI (kategoria 1)   | 4  | 4  | 5  | 4  | 1  |
| ADT (agonista GnRH) + ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i> ) (kategoria 2B)  | 4  | 4  | 4  | 4  | 2  |
| ADT (agonista GnRH) + APA (kategoria 1)   | 4  | 4  | 4  | 4  | 1  |
| ADT (agonista GnRH) + ENZ (kategoria 1)   | 4  | 4  | 4  | 4  | 2  |
| ADT (antagonista GnRH (degareliks)) + ABI   | 4  | 3  | 4  | 4  | 2  |
| ADT (antagonista GnRH (degareliks)) + ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i> ) | 4  | 4  | 4  | 4  | 2  |
| ADT (antagonista GnRH (degareliks)) + APA   | 4  | 4  | 4  | 4  | 1  |
| ADT (antagonista GnRH (degareliks)) + ENZ   | 4  | 4  | 4  | 4  | 2  |
| ADT (agonista GnRH) + DOC + ABI (kategoria 1) <sup>a</sup>                                | 4  | 3  | 4  | 4  | 3  |
| ADT (agonista GnRH) + DOC + DAR (kategoria 1) <sup>a</sup>                                | 4  | 3  | 4  | 4  | 2  |
| ADT (antagonista GnRH (degareliks)) + DOC + ABI (kategoria 1) <sup>a</sup>                | 4  | 3  | 4  | 4  | 2  |
| ADT (antagonista GnRH (degareliks)) + DOC + DAR (kategoria 1) <sup>a</sup>                | 4  | 3  | 4  | 3  | 2  |
| <b>Inne zalecane interwencje terapeutyczne</b>  |    |    |    |    |    |
| ADT + EBRT pierwotnego guza przy niskim obciążeniu przerzutami M1                         | bd | bd | bd | bd | bd |
| ADT <sup>b</sup> (agonista GnRH)  | 4  | 3  | 4  | 4  | 3  |
| ADT <sup>b</sup> (agonista GnRH + antyandrogen pierwszej generacji)                       | 4  | 3  | 4  | 4  | 3  |
| ADT <sup>b</sup> (antagonista GnRH (degareliks))  | 4  | 3  | 4  | 4  | 2  |
| ADT <sup>b</sup> (antagonista GnRH (relugoliks))  | 4  | 4  | 3  | 3  | 2  |

a) Panel ekspertów zachęca do stosowania potrójnej terapii u pacjentów z wysokim obciążeniem przerzutami, którzy kwalifikują się do chemioterapii; b) Monoterapia ADT może być stosowana tylko w przypadku przeciwwskazań do terapii skojarzonej; Przerwaną ADT można rozważyć u pacjentów z brakiem przerzutów (M0) lub z przerzutami (M1) celem ograniczenia działań niepożądanych.

Kategorie poszczególnych bloków i ich definicje przedstawiono w Aneksie A.1 (Tabela 20)

E – Skuteczność

S – Bezpieczeństwo

Q – Jakość dowodów naukowych

C – Spójność dowodów naukowych

A – Przystępność kosztowa (w tym koszt leku, leczenia podtrzymującego, infuzji, monitorowania toksyczności, postępowania w przypadku toksyczności)



## PODSUMOWANIE

Terapia dla pacjentów z mHSPC powinna być dostosowana do czynników takich jak: ogólny stan pacjenta, rozpoznanie w momencie diagnozy (pierwotnie rozpoznany mHSPC lub nawrót po leczeniu regionalnym), stopień rozprzestrzenienia choroby, wcześniej podjęte leczenie, odczuwane objawy, koszty leczenia.

### Dla pacjentów z nowo rozpoznany mHSPC:

- W przypadku możliwości rozpoczęcia chemioterapii **zalecana jest potrójna terapia** składająca się z **DAR**, DOC oraz ADT lub **ABI**, DOC oraz ADT (ASCO 2023, AUA/SUO 2023, CUA-CUOG 2023, NCCN 2023, ESMO 2023, EAU/EANM/ESTRO/ESUR-ISUP/SIOG 2023)
  - **terapia trójskładnikowa z DAR** jest odpowiednia zarówno dla pacjentów z niskim jak i wysokim obciążeniem przerzutami (CUA-CUOG 2023, ESMO 2023) i opcją preferowaną dla pacjentów z wysokim obciążeniem (PTOK/PTU 2023; EAU/EANM/ESTRO/ESUR-ISUP/SIOG 2023; NCCN 2023);
  - **terapia trójskładnikowa z ABI** jest opcją preferowaną dla pacjentów z wysokim obciążeniem przerzutami (EAU/EANM/ESTRO/ESUR-ISUP/SIOG 2023; NCCN 2023, ESMO 2023, CUA-CUOG 2023).
- W przypadku braku możliwości / braku kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem DOC (w tym głównie pacjenci z niskim obciążeniem przerzutami) – stosować można schematy dwulekowe – tj. ADT + ABI / APA/ ENZ (wszystkie dokumenty).

### Dla pacjentów mHSPC z nawrotem po wcześniejszym leczeniu miejscowym:

- Potrójna terapia (**DAR** + DOC + ADT) jest zalecana po wystąpieniu przerzutów i progresji do mHSPC (ESMO 2023).
- Alternatywnie – należy rozważyć terapię dwulekową ADT + ENZ lub ADT + APA (ASCO 2023).

Niezależnie od powyższych zaleceń, monoterapia ADT nie jest zalecana, chyba że istnieją przeciwwskazania do leczenia skojarzonego. Radioterapię wykorzystuje się w ograniczonym zakresie.

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

W Polsce, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. leczenie mHSPC jest finansowane ze środków publicznych, na zasadach określonych w:

- Programie lekowym (PrL) B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61);
- Katalogu chemioterapii (kat. C);
- Katalogu otwartym (kat. A) [29].

### PROGRAM LEKOWY B.56: LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)

PrL B.56 obejmuje terapie dla raka prostaty na różnych etapach zaawansowania, takich jak mHSPC, nmCRPC oraz mCRPC. W zależności od stadium choroby i indywidualnego stanu pacjenta, program oferuje szereg rozwiązań terapeutycznych, które zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 9).

Warto podkreślić, że w ramach PrL można stosować tylko jeden lek z grupy ARPI. Oznacza to, że jeśli pacjent otrzymał już lek z tej grupy na wcześniejszym etapie choroby, nie będzie mógł skorzystać z niego ponownie w stadium zaawansowanym. W takiej sytuacji konieczne jest rozważenie alternatywnych ścieżek terapeutycznych.

Tabela 9.  
Substancje czynne refundowane w PrL B.56. [30]

| Substancja czynna \ populacja | mHSPC | nmCRPC | mCRPC |
|-------------------------------|-------|--------|-------|
| Apalutamid                    |       |        |       |
| Darolutamid                   |       |        |       |
| Enzalutamid                   |       |        |       |
| Kabazytaksel                  |       |        |       |
| Olaparyb                      |       |        |       |

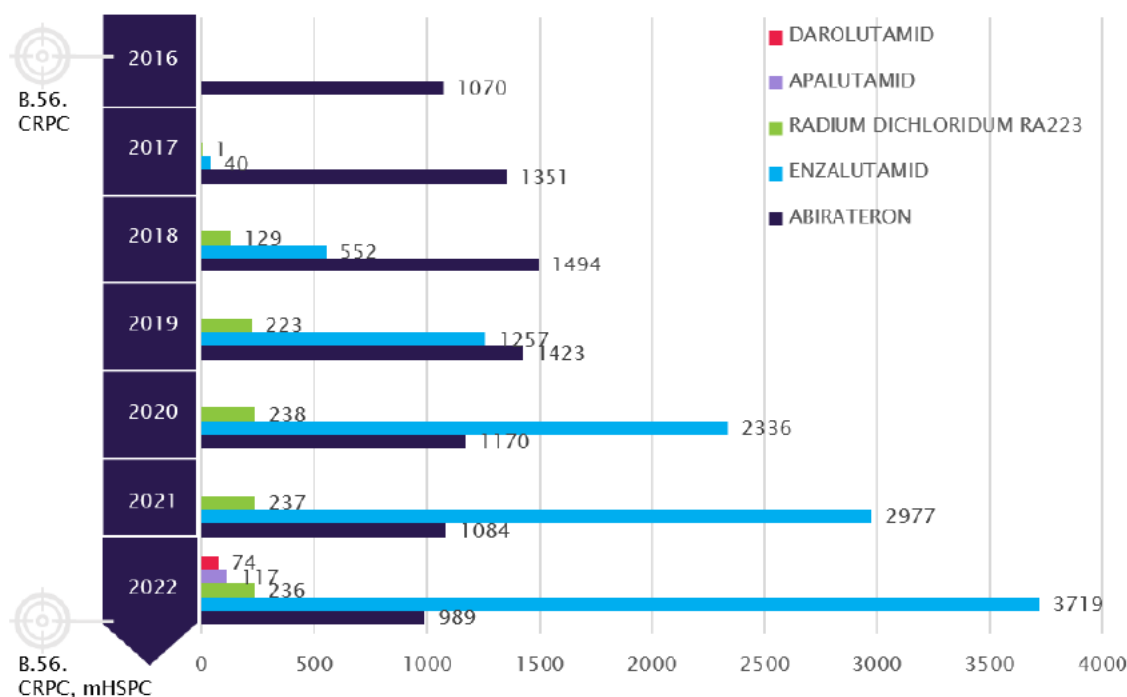
| Substancja czynna \ populacja | mHSPC | nmCRPC | mCRPC |
|-------------------------------|-------|--------|-------|
| Dichlorek radu Ra-223         | ⊖     | ⊖      | ✓     |

mHSPC – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami; nmCRPC – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów; mCRPC – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami.

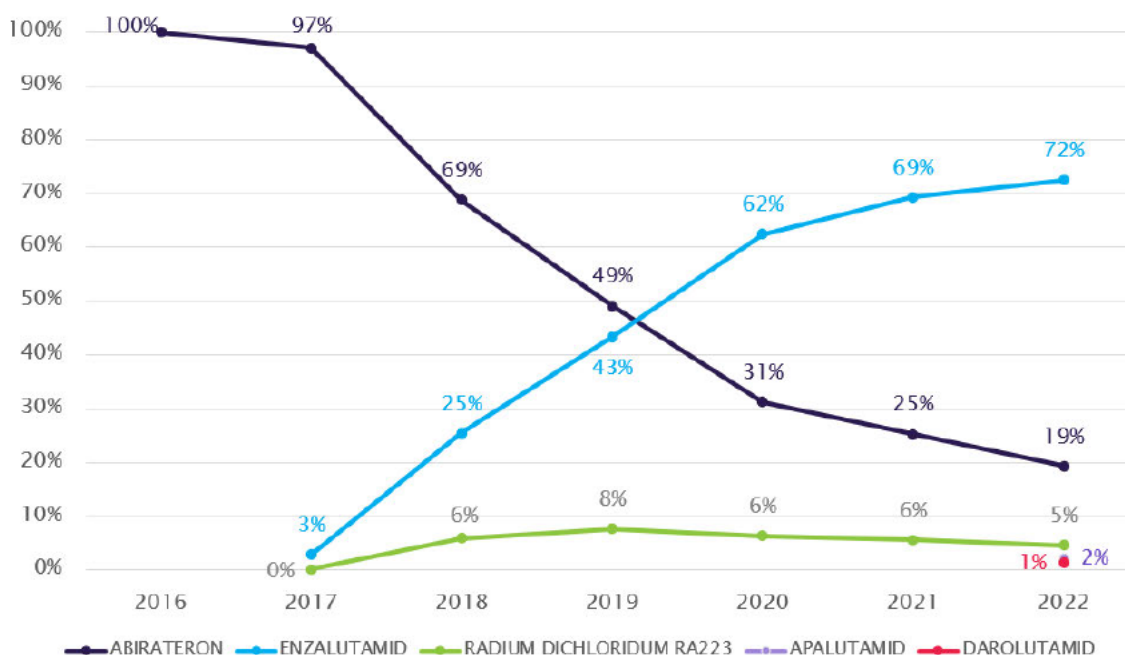
Zgodnie z aktualnymi zapisami PrL B.56, pacjenci z mHSPC mają dostęp jedynie do terapii opartej na APA. Istotnym kryterium kwalifikującym do APA jest w tym przypadku udokumentowanie istnienia przeciwwskazań do stosowania DOC [30]. W związku z tym, populacja leczona APA nie jest tożsama z populacją objętą niniejszą analizą.

W ciągu ostatnich lat obserwuje się systematyczny wzrost liczby pacjentów leczonych w ramach PrL B.56 (Rysunek 9). W okresie 2016–2022 program ten skierowany był do pacjentów z CRPC, oferując terapię z wykorzystaniem ABI. Od 2017 możliwe było leczenie ENZ oraz dichlorkiem radu Ra-223, a od 2022 roku również APA i DAR. W początkowej fazie refundacji dominującą terapią był ABI. Jednakże wprowadzenie refundacji ENZ zaowocowało najpierw stabilizacją, a następnie spadkiem liczby pacjentów korzystających z ABI, przy jednoczesnym znaczącym wzroście liczby pacjentów leczonych ENZ (Rysunek 10). Należy podkreślić, że wskazania rejestracyjne dla ABI dotyczyły leczenia mCRPC, podczas gdy ENZ mógł być stosowany zarówno w przypadku nmCRPC, jak i mCRPC. Chorzy z mHSPC o małym obciążeniu przerzutami mają dostęp do APA w ramach PrL B.56. od 2023 r. [29, 31, 32].

**Rysunek 9.**  
Liczba pacjentów leczonych w ramach PrL B.56. w latach 2016–2022 [31]



**Rysunek 10.**  
Zmiana udziałów poszczególnych substancji czynnych w liczbie pacjentów leczonych w ramach w PrL B.56. [31]



#### AKTUALIZACJA:

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. dichlorek radu Ra-223 nie podlega refundacji w ramach kat. B [33]

#### LEKI REFUNDOWANE WE WSKAZANIU RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO W RAMACH KATALOGU CHEMIOTERAPII ORAZ KATALOGU OTWARTEGO

**Abirateron i octan abirateronu (ABI) od marca 2023 r.** finansowane są w ramach kat. C (zał. C.87 a i b) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (**nieleczonych uprzednio ENZ, APA, ani DAR**). Przed marcem 2023 r. ABI był uwzględniony w PrL B.56. w leczeniu mCRPC przed stosowaniem chemioterapii, w trakcie lub po chemioterapii z udziałem DOC. Po przeniesieniu ABI do katalogu chemioterapii, nastąpiło **rozszerzenie wskazań refundacyjnych**, które obecnie obejmują:

- w ramach zał. C.87.a:
  - leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany mHSPC wysokiego ryzyka, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej; wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona  $\geq 8$ , obecność  $\geq 3$  przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych); albo

- leczenie bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów z mCRPC, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, albo
- leczenie dorosłych pacjentów mCRPC, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na DOC,
- w ramach zał. C.87.b:
  - leczenie dorosłych pacjentów z mHSPC, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o DOC, albo
  - leczenia dorosłych pacjentów z nmCRPC, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤10 mies.) [29].

Katalog C dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego gwarantuje również dostęp do szeregu innych leków, w tym chemioterapii DOC (Tabela 10).

Do leków ujętych w katalogu otwartym (kat. A), które wykorzystywane i refundowane są w przedmiotowym wskazaniu należą m.in. wybrane analogi GnRH oraz antyandrogeny I-generacji oraz inne leki, które stosuje się w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC), w tym leki przeciwbólowe (Tabela 10).

W ramach katalogu świadczeń gwarantowanych pacjenci z rakiem gruczołu krokowego mają dostęp do szeregu zabiegów operacyjnych oraz radioterapii [34].

Tabela 10.  
Leki ujęte w katalogu chemioterapii oraz w katalogu otwartym we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C61 [29, 30]

| Lek                                     | Produkty lecznicze objęte refundacją w PC                    | Kat. Dost. | Odpłatność |
|---|--|------------|------------|
| <b>Leki finansowane w ramach kat. C</b> |  |            |            |
| <b>Bikalutamid</b>                      | Bicalutamide Accord, Binabic 150 mg, Binabic 50 mg           | Rp         | Bezpłatnie |
| <b>Karboplatyna</b>                     | Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer           | Lz         | Bezpłatnie |
|   | Carboplatin-Ebewe  | Rp         | Bezpłatnie |
| <b>Cisplatyna</b>                       | Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord                          | Rp         | Bezpłatnie |
| <b>Cyklofosfamid</b>                    | Endoxan (tabletki), Endoxan (proszek do sporządzania roztw.) | Rp         | Bezpłatnie |
| <b>Dakarbazyne</b>                      | Detimedac  | Rp         | Bezpłatnie |
| <b>Docetaksel</b>                       | Docetaxel Ebewe  | Rp         | Bezpłatnie |
|   | Docetaxel Accord   | Rpz        | Bezpłatnie |
| <b>Doksorubicyna</b>                    | Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord                       | Lz         | Bezpłatnie |
|   | Doxorubicin-Ebewe  | Rp         | Bezpłatnie |
| <b>Etopozyd</b>                         | Etoposid Ebewe   | Rp         | Bezpłatnie |

| Lek                                 | Produkty lecznicze objęte refundacją w PC  | Kat. Dost. | Odpłatność  |
|-------------------------------------|--|------------|---|
|                                     | Etopozyd Accord  | Lz         | Bezpłatnie  |
| <b>Gemcytabina</b>                  | Gemcitabinum Accord, Gemsol  | Lz         | Bezpłatnie  |
| <b>Ifosfamid</b>                    | Holoxan  | Lz         | Bezpłatnie  |
| <b>Winkrystyna</b>                  | Vincristine Teva   | Rp         | Bezpłatnie  |
| <b>Winorelbina</b>                  | Navelbine (koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji), Navelbine (kaps. Miękkie), Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva  | Rp         | Bezpłatnie  |
| <b>Octan abirateronu</b>            | Abiral, Abiraterone Accord, Abiraterone G.L Pharma, Abiraterone Glenmark, Abiraterone Krka, Abiraterone Orion, Abiraterone Pharmascience, Abiraterone Richter, Abiraterone Sandoz, Abiraterone STADA, Abiraterone Vipham, Grumabix   | Rp         | Bezpłatnie  |
| <b>Abirateron</b>                   | Abiraterone Zentiva, Zytiga  | Rp         | Bezpłatnie  |
| <b>Inne</b>                         |  |            |   |
| <b>Flutamid</b>                     | Apo-Flutam, FlutamidEgis   | Rp         | Bezpłatnie do limitu, bezpłatnie Senior             |
| <b>Degareliks</b>                   | Firmagon   | Rp         | Ryczałt, bezpłatnie Senior                          |
| <b>Goserelina</b>                   | Reseligo, Xanderla, Xanderla LA, Zoladex, Zoladex LA   | Rp         | Ryczałt, bezpłatnie Senior                          |
| <b>Leuprorelina</b>                 | Eligard 22,5 mg, Eligard 45 mg, Leuprostin, Librexa  | Rp         | Ryczałt, bezpłatnie Senior                          |
| <b>Tryptorelina</b>                 | Diphereline SR 11,25 mg, Diphereline SR 3,75   | Rp         | Ryczałt, bezpłatnie Senior                          |
| <b>Deksametazon</b>                 | Demezoon, Dexamethasone Krka, Pabi-Dexamethason  | Rp         | Ryczałt, bezpłatnie Senior                          |
| <b>Prednizolon</b>                  | Enocortolon, Predasol  | Rp         | Ryczałt / bezpłatnie Senior                         |
| <b>Prednizon</b>                    | Encorton   | Rp         | Bezpłatnie do limitu <sup>a</sup> bezpłatnie Senior |
| <b>Kwas zoledronowy</b>             | Osporil, Zoledronic Acid Actavis, Zoledronic Acid Noridem, Zomikos, Zerlinda   | Rpz        | Ryczałt, bezpłatnie Senior                          |
| <b>Opioidowe leki przeciwbólowe</b> | Bunondol, Melodyn, Transtec, DHC Continus, Vendal Retard, Morphini sulfas WZF, MST Continus, Sevredol, Oxyduo, Oxylaxon, Targin, Palexia retard, Poltram, Poltram Retard, Tramadol Aurovitas, Tramadol Krka, Tramadol SYNTEZA, Tramal, Tramal Retard, Doreta, Exbol, Padolten, Palgotal, Poltram Combo, Tramadol + Paracetamol Medreg, Tramapar, Poltram Combo Forte | Rp / Rpw   | Bezpłatnie do limitu <sup>a</sup> bezpłatnie Senior |
|                                     | AuroFena, Durogesic, Effentora, Fenta MX 100, Fenta MX 25, Fenta MX 50, Fenta MX 75, Fentanyl Actavis, Instanyl, Matrifen 100, 12, 25, 50, 75, PecFent, Vellofent, Methadone Hydrochloride Molteni, Accordeon, Oxycontin, Oxydolor, Reltebon   | Rpw        | Ryczałt, bezpłatnie Senior                          |

Lz – lecnictwo zamknięte; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; Rpw – wydawane z przepisu lekarza, zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe

a) Dotyczy wskazania refundacyjnego – nowotwory złośliwe

## 5. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie finansowania ze środków publicznych DAR w leczeniu dorosłych pacjentów z mHSPC. Przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH), Niemiec (IQWiG) i Francji (HAS). Zasadność finansowania wnioskowanej terapii w populacji chorych z mHSPC oceniono dotychczas w: CADTH, PBAC, NICE, IQWiG i SMC (Tabela 11).

**Agencja CADTH** w marcu 2023 wydała **pozytywną** rekomendację przy spełnieniu określonych warunków, podobnie **PBAC**, **NICE** oraz **IQWiG** przychylnie odniosły się do finansowania produktu leczniczego Nubeqa [35–37].

Natomiast **SMC nie rekomenduje** DAR dla pacjentów z mHSPC, przedstawione przez wnioskodawcę zestawienie kosztów stosowania terapii wnioskowanym produktem leczniczym, w porównaniu do korzyści zdrowotnych, nie było wystarczające w warunkach szkockich. Dodatkowo SMC wskazała na brak niepodważalnych dowodów z analizy ekonomicznej [38].

**Produkt leczniczy Nubeqa** nie był dotychczas oceniany w populacji pacjentów z mHSPC przez polską AOTMiT, ani francuską agencję HAS.

Tabela 11.  
Rekomendacje finansowe wydane dla DAR

| Agencja HTA                                  | Rekomendacja                | Uzasadnienie   |
|--|-----------------------------|--|
| <b>CADTH (Kanada)</b><br>marzec 2023<br>[35] | <b>pozytywna, warunkowa</b> | <p>Wydano pozytywną rekomendację dla DAR + DOC + ADT dla pacjentów z mHSPC przy spełnieniu określonych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci powinni kwalifikować się do CTH i być w stosunkowo dobrym stanie ogólnym;</li> <li>wymagane jest równoczesne przyjmowanie hormonu uwalniającego gonadotropinę przez pacjentów leczonych DAR lub wcześniejsze przeprowadzenie obustronnej orchidektomii;</li> <li>pacjenci kwalifikowani do terapii DAR nie powinni otrzymywać uprzednio terapii ukierunkowanej na receptor androgenowy, CTH lub immunoterapii z powodu raka gruczołu krokowego;</li> <li>uprzednia terapia ADT celem leczenia choroby przerzutowej nie powinna być prowadzona dłużej niż 6 mies., pacjenci nie powinni także otrzymywać uprzednich terapii systemowych w związku z mHSPC;</li> <li>należy monitorować pacjenta co 3–6 mies. pod kątem progresji (klinicznej, biochemicznej oraz w badaniach obrazowych), a w przypadku jej wystąpienia lub po stwierdzeniu nieakceptowalnej toksyczności konieczne jest zaprzestanie terapii DAR;</li> <li>Decyzje o przepisaniu leczenia powinien podjąć lekarz specjalista z doświadczeniem w terapii raka gruczołu krokowego.</li> <li>DAR powinien być przyjmowany w skojarzeniu z ADT i DOC, a nie z innymi lekami ukierunkowanymi na leczenie nowotworu;</li> <li>Cena produktu leczniczego Nubeqa powinna być obniżona.</li> </ul> |
| <b>PBAC (Australia)</b><br>maj 2023<br>[39]  | <b>pozytywna</b>            | Leczenie DAR w skojarzeniu z ADT lub DAR z DOC oraz ADT otrzymało pozytywną rekomendację dla pacjentów z mHSPC.  |

| Agencja HTA  | Rekomendacja                         | Uzasadnienie   |
|--|--------------------------------------|--|
| <b>NICE (Wielka Brytania)</b><br>czerwiec 2023<br>[36] | <b>pozytywna</b>                     | Leczenie DAR w skojarzeniu z DOC i ADT jest rekomendowane jako kolejna opcja terapeutyczna dla dorosłych pacjentów z mHSPC. Opinię wydano w oparciu o dowody z badań klinicznych, zgodnie z którymi dodanie DAR do stosowanych zwykle DOC + ADT, wpływa na wydłużenie przeżycia oraz zwiększenie czasu bez pogorszenia choroby lub wydłużenia okresu do uniewrażliwienia na terapię ADT. Dodatkowo, DAR był na ogół dobrze tolerowany i nie wpływał negatywnie na czynności życia codziennego.   |
| <b>IQWiG (Niemcy)</b><br>lipiec 2023<br>[37]           | <b>istnienie dodatkowej korzyści</b> | Terapia DAR + DOC + ADT wiąże się z uzyskaniem dodatkowej korzyści klinicznej, w porównaniu z dotychczasowym standardem postępowania u pacjentów z mHSPC.  |
| <b>SMC (Szkocja)</b><br>kwiecień 2023<br>[38]          | <b>negatywna</b>                     | Rozpatrywano zasadność finansowania DAR w skojarzeniu z DOC w populacji dorosłych pacjentów z mHSPC i wskazano na istnienie niepewności, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w zakończonym badaniu ARASENS nie osiągnięto mediany w ramieniu DAR + ADT + DOC dla PK innych niż przeżycie wolne od wystąpienia objawowego zdarzenia kostnego;</li> <li>• podczas okresu FU po dacie odcięcia 25.10.2021 w badaniu ARASENS pacjenci otrzymywali kolejne terapie (ABI, ENZ, DOC, APA), odsetki pacjentów przyjmujących poszczególne kolejne terapie nie były wyrównane i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej w Szkocji;</li> <li>• brak dostępnych danych z bezpośredniego porównania DAR względem terapii stosowanych w praktyce klinicznej w Szkocji oraz brak danych nt. skuteczności DAR + ADT bez DOC;</li> <li>• w przeprowadzonej NMA stwierdzono ograniczenia w postaci: szerokich CI dla HR; różnic w sposobie raportowania danych w poszczególnych włączonych do NMA badaniach, a tym samym braku danych, które nie były zbierane w ramach każdego z włączonych badań; nie uwzględniono porównania pod kątem bezpieczeństwa i jakości życia; badania włączone do NMA różniły się pod kątem rodzaju i sposobu dawkowania leków stosowanych w ramach ramienia ADT, kryteriów włączenia – w badaniu LATITUDE byli to pacjenci nowo zdiagnozowani z wysokim ryzykiem, uprzedniej CTH (mało prawdopodobny wpływ na wynik), sposobu definiowania PFS; całościowo NMA uznano za informatywną dla decydenta jednak zauważono niepewności co do wyników świadczących o przewadze DAR + ADT + DOC nad ABI lub ENZ + ADT;</li> <li>• wskazano na niepewność co do możliwości uogólnienia wyników badania ARASENS na populację w rzeczywistej praktyce w Szkocji, którzy mają zdiagnozowanego mHSPC i lepszą prognozę niż pacjenci włączeni do badania ARASENS np. przerzuty tylko do węzłów chłonnych lub nawracające;</li> <li>• uwzględniono wyczerpującą listę komparatorów jednak nie osiągnięto pewności co do wyboru głównego komparatora;</li> <li>• zauważono że koszt generycznych produktów zawierających substancje czynną ABI jest niższy niż uwzględniony w analizie koszt ABI;</li> <li>• dane nt. jakości życia z badania ARASENS były niewystarczające i uwzględniono również dane z innych źródeł, które w analizach wrażliwości wykazywały znaczący wpływ na wyniki analiz ekonomicznych;</li> <li>• modelowanie czasu leczenia pacjentów poszczególnymi terapiami mogło stanowić źródło niepewności jednak wnioskodawca przedstawił również scenariusz alternatywny;</li> <li>• niepewność oszacowań kosztu leczenia pacjentów DAR, ze względu na częstsze po pandemii COVID-19, wdrażanie terapii doustnej niż dożyłnej, u chorych na raka gruczołu krokowego.</li> </ul> |

**AKTUALIZACJA:**

W listopadzie 2023 r. francuska agencja **HAS** wydała **pozytywną rekomendację** dla DAR + DOC + ADT w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z mHSPC. W oparciu o zebrane dowody skuteczności i bezpieczeństwa DAR + DOC + ADT vs DOC + ADT, stwierdzono istnienie umiarkowanej poprawy korzyści (ASMR III) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem mHSPC [40].



## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 6.1. Populacja

#### **Dorośli mężczyźni z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC).**

Rozpatrywana w analizie populacja odpowiada wskazaniom zarejestrowanym, przedstawionym w ChPL produktu leczniczego Nubeqa, którego substancją czynną jest DAR [41]. Kryteria określone w propozycji PrL precyzyjnie definiują populację pacjentów. W zapisach PrL nie rozróżnia się pacjentów nowozdiagnozowanych i nawrotowych po wcześniejszym leczeniu miejscowym oraz proponuje się leczenie niezależnie od stopnia obciążenia przerzutami, co zgodne jest z zapisami ChPL oraz wytycznymi praktyki klinicznej.

### 6.2. Interwencja

#### **Darolutamid (produkt leczniczy Nubeqa) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) i terapią deprywacji androgenów (ADT), w dawkowaniu zgodnym z ChPL.**

Zgodnie z rejestracją EMA, DAR w rozważanym wskazaniu należy przyjmować w skojarzeniu z DOC oraz ADT. Zalecana dawka DAR, wskazana w ChPL, wynosi 600 mg (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane BID (co stanowi równoważność całkowitej dobowej dawki wynoszącej 1200 mg). DOC podawany jest w 6 cyklach, pierwszy z nich należy przyjąć w ciągu 6 tyg. od rozpoczęcia terapii DAR. Leczenie DAR należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, nawet jeśli cykl DOC jest opóźniony, został przerwany lub zaprzestano jego podawania [41].

Połączenie DAR (który jest wysoce skutecznym antagonistą receptora androgenowego), DOC (ukierunkowanego na niewrażliwy na androgeny komponent guza), wraz z terapią deprywacji androgenowej zapewnia wielokierunkowe działanie w terapii raka stercza.

### 6.3. Komparatory

- **DOC + ADT**
- **ABI + ADT**
- **ABI + DOC + ADT**
- **ENZ + ADT (komparator opcjonalny)**

**w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL.****UZASADNIENIE**

W świetle aktualnej praktyki klinicznej oraz statusu refundacyjnego w Polsce, pacjenci z mHSPC mają dostęp do terapii finansowanych w ramach katalogu C:

- DOC w skojarzeniu z ADT na podstawie zał. C.19. we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego;
- ABI w skojarzeniu z ADT u pacjentów z nowo rozpoznanym mHSPC wysokiego ryzyka (na podstawie zał. C.87.a.);
- ABI w skojarzeniu z ADT u pacjentów z mHSPC, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego (wymienionych w zał. C.87.a.) jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o DOC (na podstawie zał. C.87.b.).

Dodatkowo, w procesie refundacyjnym, ocenie poddano zasadność finansowania ENZ w skojarzeniu z ADT w populacji dorosłych pacjentów z mHSPC, którzy mogli uprzednio przyjmować ADT jako leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe po leczeniu radykalnym, które trwało  $\leq 36$  mies. i zostało zakończone  $>9$  mies. przed planowanym włączeniem do PrL, ze stanem sprawności 0–1 wg ECOG [42, 43].

Komparatory wybrane do analizy to przede wszystkim schematy terapeutyczne, które mają zostać zastąpione przez ocenianą technologię. W tym kontekście, głównym komparatorem jest DOC + ADT. Jest to zgodne z wnioskowaniem przedstawionym w wytycznych praktyki klinicznej, w których eksperci zalecają ewolucję od dwuskładnikowego leczenia opartego na chemioterapii w kierunku terapii trójskładnikowej.

ABI, był jedną z pierwszych substancji dostępnych dla pacjentów w ramach PrL B.56. której udział w leczeniu pacjentów systematycznie zmniejszał się wraz z pojawieniem się nowych opcji terapeutycznych oraz brakiem możliwości ich sekwencyjnego stosowania (patrz rozdział 4). W kolejnych latach można spodziewać się dalszego spadku stosowania ABI w analizowanym wskazaniu, gdyż lekarze i pacjenci mając świadomość że terapia z wykorzystaniem ARPI możliwa jest tylko w jednej linii leczenia, będą dążyć do wyboru opcji uznawanej za najbardziej optymalną. W pierwotnej wersji analiz odstępiono od porównania z ABI ze względu na wspomniane wyżej ograniczenia, jednak w odpowiedzi na uwagę Analityków AOTMiT, zakres prac został rozszerzony, tak by analizy zawierały także porównanie z ABI+DOC+ADT (poza wskazaniem rejestracyjnym) oraz ABI+ADT.

Dodatkowo, uwzględniono schemat ENZ + ADT jako komparator opcjonalny. Z dostępnych w domenie publicznej informacji wynika, że może to być terapia kierowana do pacjentów z nawrotowym mHSPC, tj. po wcześniejszym leczeniu miejscowym. Ponadto, zgodnie z wytycznymi, terapie dwuskładnikowe mogą w pewnych sytuacjach klinicznych stanowić alternatywne postępowanie do chemioterapii.

W analizach zdecydowano nie uwzględniać APA jako komparatora, co jest podyktowane faktem, iż APA jest skierowany do specyficznej subpopulacji pacjentów, tj. grupy chorych, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii, co oznacza, że populacje pacjentów dla APA i ocenianej technologii są rozbieżne.

## 6.4. Punkty końcowe

Istotne klinicznie punkty końcowe zostały określone zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [44]. W porównaniu bezpośrednim DAR + DOC + ADT vs DOC + ADT uwzględniono punkty końcowe odgrywające kluczową rolę w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii mHSPC, z podziałem na kategorie:

- **Punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności:**
  - OS;
- **Punkty końcowe odnoszące się do przebiegu / nasilenia choroby:**
  - czas do progresji choroby do stadium CRPC;
  - czas do progresji bólu;
  - czas do progresji PSA;
  - odpowiedź PSA;
  - przeżycie wolne od wystąpienia objawowego zdarzenia kostnego (SSE);
  - czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego;
  - czas do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej;
  - czas do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres co najmniej 7 kolejnych dni;
  - czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą;
- **Punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia;**
- **Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa** wybrano w oparciu o szczegółową analizę zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach rejestracyjnych dla poszczególnych produktów leczniczych:
  - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym:
    - ciężkie;
    - w stopniu 3 i wyższym;
    - prowadzące do zaprzestania terapii;
    - związane z leczeniem;
    - prowadzące do zgonu;
    - Poszczególne zdarzenia niepożądane (odpowiadające AE najczęściej raportowanym w ChPL interwencji i komparatorów) tj.: zmęczenie / stany osłabienia; zmniejszenie liczby neutrofilii; zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; zwiększenie aktywności AST; zwiększenie aktywności ALT; choroba niedokrwienna serca; niewydolność serca; dusznica bolesna; migotanie przedsionków; częstoskurcz; nadciśnienie; wysypka; ból kończyn; ból mięśniowo-szkieletowy; złamania; ginekomastia; infekcja dróg moczowych; posocznica; hipokaliemia; hipertriglicerydemia; biegunka; niestrawność; krwimocz;

obrzęk obwodowy; uderzenia gorąca; lęk; ból głowy; zaburzenia pamięci; utrata pamięci; zaburzenia uwagi; zaburzenia smaku; zespół niespokojnych nóg; suchość skóry; świąd; upadek.

## 6.5. Metodyka

- RCT bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego;
- Przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DAR względem komparatorów;
- Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DAR przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (badania typu RWD).

## 7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

### 7.1. Darolutamid

#### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, antyandrogeny; kod ATC: L02BB06 [41].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Darolutamid jest inhibitorem receptora androgenowego z elastyczną strukturą pirazolu z podstawieniem biegunowym, wiążącą się z dużym powinowactwem bezpośrednio z domeną receptora wiążącą ligandy. Darolutamid konkurencyjnie hamuje wiązanie się androgenów, translokację kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego i transkrypcję zależną od receptora androgenowego. Główny metabolit, keto-darolutamid, wykazywał podobną aktywność *in vitro* jak darolutamid. Leczenie darolutamidem zmniejsza proliferację komórek raka gruczołu krokowego, wykazując silne działanie przeciwnowotworowe [41].

#### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki). Białe lub szaro-białe, owalne tabletki o długości 16 mm i szerokości 8 mm oznaczone liczbą „300” po jednej stronie i napisem „BAYER” po drugiej stronie [41].

#### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Darolutamid jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn:

- z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów nmCRPC (ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów;
- z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami mHSPC (ang. *metastatic hormonesensitive prostate cancer*) w skojarzeniu z DOC i ADT [41].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Zalecana dawka to 600 mg DAR (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. Leczenie darolutamidem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. U pacjentów, którzy nie przeszli kastracji chirurgicznej należy w trakcie leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący LHRH (ang. *luteinising hormone-releasing hormone*) [41].

U pacjentów z mHSPC leczenie DAR należy rozpocząć w skojarzeniu z DOC. Pierwszy z 6 cykli DOC należy podać w ciągu 6 tyg. od rozpoczęcia leczenia DAR. Należy przestrzegać zaleceń zawartych w drukach informacyjnych DOC. Leczenie DAR należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, nawet jeśli cykl DOC jest opóźniony, został przerwany lub zaprzestano jego podawania [41].

## PRZECIWWSKAZANIA

Darolutamid jest przeciwwskazany: w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt nie jest przewidziany do stosowania przez kobiety w ciąży lub kobiety, które mogą zajść w ciążę, może wywierać wpływ na płodność u mężczyzn [41].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W tabeli (Tabela 12) zamieszczono zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w badaniu klinicznym często i bardzo często według klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych może nie być związana z samym DAR, ale może wiązać się z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu [41].

Tabela 12.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem DAR + DOC u pacjentów z mHSPC występujące często i bardzo często w badaniu ARASENS [41]

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Częstość występowania   |                                     |
|---|---|-------------------------------------|
|   | Bardzo często ( $\geq 1/10$ )   | Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ) |
| Zaburzenia naczyniowe                             | Nadciśnienie <sup>a</sup>   | brak                                |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Wysypka <sup>b</sup>  | brak                                |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | brak  | Złamania                            |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | brak  | Ginekomastia                        |
| Badania diagnostyczne                             | Zmniejszona liczba neutrofilii, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności ALT, zwiększenie aktywności AST | brak                                |

a) Obejmuje nadciśnienie, podwyższenie ciśnienia krwi, nadciśnienie złośliwe; b) Obejmuje wysypkę, wysypkę polekową, wysypkę rumieniową, wysypkę okolomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę krostkową, wysypkę pęcherzykową, rumień, zapalenie skóry. Częstość występowania była najwyższa w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia.

## **STATUS REJESTRACYJNY**

Darolutamid (produkt leczniczy Nubeqa, podmiot odpowiedzialny Bayer AG) otrzymał w dniu 27.03.2020 r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [41].

## **STATUS REFUNDACYJNY**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. produkt leczniczy Nubeqa jest finansowany w ramach PrL B.56: Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61), w populacji chorych z nmCRPC [29].

## **7.2. Octan abirateronu / abirateron**

### **GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne. Kod ATC: L02BX03 [45–58].

### **MECHANIZM DZIAŁANIA**

Abirateronu octan jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 $\alpha$ -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach [45–58].

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie abirateronem zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią) [45–58].

### **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana, owalna, obustronnie wypukła [45–58].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

ABI w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do:

- leczenia nowo rozpoznanego mHSPC wysokiego ryzyka u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z ADT;
- leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
- leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po CTH zawierającej DOC [45–58].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Zalecana dawka wynosi 1000 mg podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron. Tabletki należy przyjmować p.o. co najmniej dwie godziny po posiłku lub co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą [45–58].

## PRZECIWWSKAZANIA

Abirateron jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt nie jest przewidziany do stosowania przez kobiety w ciąży lub kobiety, które mogą zająć w ciążę, może wywierać wpływ na płodność u mężczyzn. Przeciwwskazanie do stosowania ABI stanowią także ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh'a). Nie należy przyjmować ABI z prednizonem / prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 [45–58].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W tabeli (Tabela 13) zamieszczono zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych często i bardzo często według klasyfikacji układów i narządów [45–58].

Tabela 13.  
Działania niepożądane związane ze stosowaniem ABI występujące często i bardzo często [45–58]

| Klasyfikacja układów i narządów     | Częstość występowania         |  |
|-------------------------------------|-------------------------------|--|
|                                     | Bardzo często ( $\geq 1/10$ ) | Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )  |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze  | infekcja dróg moczowych       | posocznica   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hipokaliemia                  | hipertriglicerydemia   |
| Zaburzenia serca                    | brak                          | niewydolność serca <sup>a</sup> , dusznica bolesna, migotanie przedsionków, częstoskurcz |
| Zaburzenia naczyniowe               | nadciśnienie tętnicze krwi    | brak   |



| Klasyfikacja układów i narządów             | Częstość występowania   |                                     |
|---|---|-------------------------------------|
|   | Bardzo często ( $\geq 1/10$ )   | Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ) |
| Zaburzenia żołądka i jelit                  | biegunka  | niestrawność                        |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych        | zwiększenie aktywności ATL i/lub AST i nieprawidłowa czynność wątroby | brak                                |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej        | brak  | wysypka                             |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych           | brak  | krwiomocz                           |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | obrzęk obwodowy   | brak                                |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach   | brak  | złamania <sup>b</sup>               |

a) Obejmuje zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory i zmniejszenie frakcji wyrzutowej; b) obejmują osteoporozę i wszystkie złamania poza złamaniami patologicznymi.

### STATUS REJESTRACYJNY

W tabeli (Tabela 14) zamieszczono dostępne w Polsce produkty lecznicze, których substancją czynną jest ABI wraz z podmiotem odpowiedzialnym [30].

Tabela 14.  
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest ABI [30]

| Produkt leczniczy         | Podmiot odpowiedzialny              | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu |
|---------------------------|-------------------------------------|--|
| Abiral                    | +pharma arzneimittel gmbh           | 03.11.2021   |
| Abiraterone Accord        | Accord Healthcare S.L.U.            | 26.04.2021   |
| Abiraterone G.L Pharma    | G.L. Pharma GmbH                    | bd   |
| Abiraterone Glenmark      | Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.     | bd   |
| Abiraterone Krka          | Krka, d.d., Novo mesto              | 24.06.2021   |
| Abiraterone Orion         | Orion Corporation                   | 02.07.2021   |
| Abiraterone Pharmascience | Pharmascience International Limited | 10.06.2022   |
| Abiraterone Richter       | Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.    | 01.06.2022   |
| Abiraterone Sandoz        | Sandoz GmbH                         | bd   |
| Abiraterone STADA         | STADA Arzneimittel AG               | bd   |
| Abiraterone Vipfarm       | Vipfarm S.A.                        | bd   |
| Grumabix                  | Adamed Pharma S.A.                  | bd   |
| Abiraterone Zentiva       | Zentiva, k.s.                       | bd   |
| Zytiga                    | Janssen-Cilag International N.V.    | 05.09.2011   |

### STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na

1 września 2023 r. produkty lecznicze: Abiral, Abiraterone Accord, Abiraterone G.L. Pharma, Abiraterone Glenmark, Abiraterone Krka, Abiraterone Orion, Abiraterone Pharmasciencie, Abiraterone Richter, Abiraterone Sandoz, Abiraterone STADA, Abiraterone Vipfarm, Grumabix, Abiraterone Zentiva oraz Zytiga są finansowane ze środków publicznych zgodnie z katalogiem CTH (zał. C.87.a. i C.87.b.) [29].

## 7.3. Docetaksel

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany, kod ATC: L01CD 02 [59, 60].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwale mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie DOC z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. W badaniach *in vitro* wykazano, że DOC przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy [59, 60].

### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Koncentrat jest przezroczystym roztworem o barwie jasnożółtej do brązowożółtej [59, 60].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Jednym ze wskazań do zastosowania DOC jest rak gruczołu krokowego, DOC w połączeniu z ADT oraz z lub bez prednizonu / prednizolonu jest wskazany w leczeniu pacjentów z mHSPC. Pozostałe wskazania do zastosowania DOC obejmują raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi i zostały szczegółowo opisane w ChPL [59, 60].

### DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania CTH. W przypadku mHSPC zalecanym schematem premedykacji jest deksametazon p.o. w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją DOC. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF [59, 60].

DOC podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na 3 tyg. Zalecana dawka w leczeniu mHSPC wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tyg. przez 6 cykli. Prednizon lub prednizolon w dawce 5 mg doustnie dwa razy na dobę można podawać w sposób ciągły [59, 60].

## PRZECIWWSKAZANIA

Docetaxel jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą, u chorych z liczbą neutrofilów <1500 komórek/mm<sup>3</sup> oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku, u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dodatkowo, obowiązują przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z DOC [59, 60].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W tabeli (Tabela 15) zamieszczono zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas badania klinicznego w mHSPC (STAMPEDE) często i bardzo często według klasyfikacji układów i narządów [59, 60].

Tabela 15.  
Działania niepożądane związane ze stosowaniem DOC występujące często i bardzo często w badaniu STAMPEDE [59, 60]

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Częstość występowania   |   |
|--|---|---|
|  | Bardzo często (≥1/10)   | Często (≥1/100 do <1/10)  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Neutropenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna                                    | brak  |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | brak  | Nadwrażliwość   |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                   | brak  | Cukrzyca  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | brak  | Anoreksja   |
| Zaburzenia psychiczne  | Bezsennaść  | brak  |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Obwodowa neuropatia czuciowa, ból głowy   | Zawroty głowy   |
| Zaburzenia oka   | brak  | Rozmazany obraz   |
| Zaburzenia serca   | brak  | Niedociśnienie  |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych                                    | Zapalenie gardła  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, nudności, niestrawność, ból brzucha, wzdęcia | Wymioty   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Łysienie <sup>a</sup> , zmiany w obrębie paznokci                                       | Wysypka   |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Bóle mięśni   | brak  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Letarg, objawy grypopodobne, osłabienie, zatrzymanie płynów                             | Gorączka, kandydoza jamy ustnej, hipokalcemia, hipofosfatemia, hipokaliemia |

a) z badania GETUG AFU 15

**STATUS REJESTRACYJNY**

W tabeli (Tabela 16) zamieszczono dostępne w Polsce produkty lecznicze, których substancją czynną jest DOC wraz z podmiotem odpowiedzialnym [30].

Tabela 16.  
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest DOC [30]

| Produkt leczniczy | Podmiot odpowiedzialny         | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu |
|-------------------|--------------------------------|--|
| Docetaxel - Ebewe | Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG | 12.04.2010   |
| Docetaxel Accord  | Accord Healthcare S.L.U.       | 22.05.2012   |

**STATUS REFUNDACYJNY**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. produkty lecznicze: Docetaxel Ebewe i Docetaxel Accord są finansowane ze środków publicznych zgodnie z katalogiem CTH (zał. C.19.) [29].

## 7.4. Enzalutamid

**GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny, kod ATC: L02BB04 [61].

**MECHANIZM DZIAŁANIA**

Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzanie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. ENZ jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. ENZ kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, a tym samym blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie ENZ zmniejsza wzrost komórek raka gruczołu krokowego, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu [61].

## POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Miękka, podłużna kapsułka w białym lub prawie białym kolorze (około 20 mm x 9 mm) z nadrukiem „ENZ” po jednej stronie, wykonanym czarnym tuszem [61].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Enzalutamid jest wskazany w leczeniu:

- mHSPC u dorosłych mężczyzn w połączeniu z ADT;
- nmCRPC wysokiego ryzyka u dorosłych mężczyzn;
- mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia DOC nastąpiła progresja choroby [61].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie ENZ powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu raka gruczołu krokowego. Zalecana dawka ENZ p.o. to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. W przypadku pacjentów, którzy nie przeszli kastracji chirurgicznej w trakcie leczenia należy kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH [61].

## PRZECIWSKAZANIA

Enzalutamid jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt nie jest przewidziany do stosowania przez kobiety w ciąży lub kobiety, które mogą zajść w ciążę, może wywierać wpływ na płodność u mężczyzn [61].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W tabeli (Tabela 17) zamieszczono zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych często i bardzo często według klasyfikacji układów i narządów [61].

Tabela 17.  
Działania niepożądane związane ze stosowaniem ENZ występujące często i bardzo często [61]

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania         |   |
|---------------------------------|-------------------------------|---|
|                                 | Bardzo często ( $\geq 1/10$ ) | Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )   |
| Zaburzenia psychiczne           | brak                          | Lęk   |
| Zaburzenia układu nerwowego     | brak                          | Ból głowy, zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, zespół niespokojnych nóg |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Częstość występowania          |  |
|---|--------------------------------|--|
|   | Bardzo często ( $\geq 1/10$ )  | Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )      |
| Zaburzenia serca                                  | brak                           | Choroba niedokrwienne serca <sup>a</sup> |
| Zaburzenia naczyniowe                             | Uderzenia gorąca, nadciśnienie | brak                                     |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | brak                           | Suchość skóry, świąd                     |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Złamania <sup>b</sup>          | brak                                     |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | brak                           | Ginekomastia                             |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Astenia, zmęczenie             | brak                                     |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach         | Upadek                         | brak                                     |

a) Na podstawie oceny wąskiego zapytania SMQ „Zawał mięśnia sercowego” i „Inna niedokrwienne choroba serca”, w tym następujących terminów preferowanych zaobserwowanych u co najmniej dwóch pacjentów w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach 3. fazy: dławica piersiowa, choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, niestabilna dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego i miażdżycy tętnic wieńcowych; b) Obejmuje wszystkie terminy preferowane ze słowem „złamanie” w odniesieniu do kości.

#### STATUS REJESTRACYJNY

Enzalutamid (produkt leczniczy Xtandi, podmiot odpowiedzialny Astellas Pharma Europe B.V.) otrzymał w dniu 21.06.2013 r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [61].

#### STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. produkt leczniczy Xtandi jest finansowany w ramach PrL B.56: Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61), w populacji chorych z nmCRPC oraz mCRPC [29].

## 7.5. ADT

Tabela 18.  
Charakterystyka leków stosowanych w ramach ADT

| Wskazania do stosowania   | Mechanizm działania   | Dawkowanie   | Działania niepożądane występujące bardzo często lub często   | Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce  |
|---|---|--|--|--|
| <b>Flutamid [62, 63]</b><br><b>Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i ich pochodne; kod ATC: L02BB01</b>  |   |  |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>W leczeniu zaawansowanego PC, gdy wskazane jest zahamowanie działania testosteronu;</li> <li>W skojarzeniu z agonistami LHRH w leczeniu ograniczonego PC (stadium B2 lub T2b) oraz w leczeniu zaawansowanego PC guza naciekającego poza torebkę gruczołu (stadium C albo T3-T4), bez przerzutów lub z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych;</li> <li>Lek wspomagający u pacjentów wcześniej poddanych leczeniu agonistą LHRH, u pacjentów po orchidektomii oraz u pacjentów, którzy słabo reagowali lub źle tolerowali inne rodzaje leczenia hormonalnego.</li> </ul> | Flutamid jest niesteroidowym antyandrogenem. Hamuje wychwyty androgenów i ich wiązanie w jądrze komórek tkanek docelowych. Rak gruczołu krokowego wykazuje zwykle hormonozależność i w związku z tym odpowiada na leczenie hormonalne ograniczające działanie androgenów oraz na kastrację chemiczną lub chirurgiczną. Jeśli pacjent nie reaguje na leczenie hormonalne, należy rozważyć podanie środków cytotoksycznych. | Ograniczony rak gruczołu krokowego (stadium B2 lub T2b): 1 tabletkę 250 mg trzy razy w ciągu doby (750 mg/d) co 8 godz., Zaleca się rozpoczęcie terapii flutamidem w dawce 250 mg (1 tabletkę) trzy razy na dobę na co najmniej trzy dni przed rozpoczęciem podawania agonisty LHRH i następnie kontynuowanie podawania w tej samej dawce. Zaawansowany rak gruczołu krokowego (stadium C albo T3-T4): Flutamid należy podawać łącznie z agonistą LHRH i kontynuować leczenie do uzyskania poprawy | <p>Monoterapia flutamidem</p> <p>Bardzo często: ginekomastia, bolesność gruczołów sutkowych, mlekotok</p> <p>Często: zwiększony apetyt, bezsenność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie wątroby, uczucie zmęczenia, przejściowe odchylenia we wskaźnikach czynności zapalenie wątroby</p> <p>Terapia flutamidem w skojarzeniu z agonistą LHRH</p> <p>Bardzo często: uderzenia gorąca, biegunki, nudności, wymioty, zmniejszone libido, impotencja</p> <p>Często: zaburzenia czynności wątroby</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Apo-Flutam (Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.) 26.06.2002 r.</li> <li>FlutamidEgis (Egis Pharmaceuticals PLC) 18.10.1995 r.</li> </ul> |
| <b>Degarelik [64]</b><br><b>Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze; kod ATC: L02BX02</b>  |   |  |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>W leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowanym HSPC.</li> </ul>   | Degarelik jest wybiórczym antagonistą GnRH, kompetywnie i odwracalnie wiążącym się z receptorami GnRH przysadki mózgowej, tym samym zmniejszając szybko uwalnianie  | Dawka początkowa: 240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde;   | <p>Bardzo często: uderzenia gorąca, reakcje w miejscu podania</p> <p>Często: niedokrwistość, zwiększenie masy ciała,</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Firmagon (Ferring Pharmaceuticals A/S) 17.02.2009 r.</li> </ul>   |

| Wskazania do stosowania  | Mechanizm działania   | Dawkowanie   | Działania niepożądane występujące bardzo często lub często   | Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce   |
|--|---|--|--|---|
|  | gonadotropin, hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH), zmniejszając przez to wydzielanie testosteronu (T) przez jądra.   | Dawka podtrzymująca: 80 mg s.c.  | bezsennaść, zawroty głowy, ból głowy, biegunka, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, nadmierne pocenie, wysypka, ból mięśniowo-kostny i uczucie rozbicia, ginekomastia, zanik jąder, zaburzenia wzroku, dreszcze, gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne  |   |
| <b>Goserelina [65–69]</b><br><b>Grupa farmakoterapeutyczna: analogi hormonów uwalniających gonadotropinę; kod ATC: L02AE03</b>   |   |  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu PC z przerzutami, w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do kastracji chirurgicznej pod względem wydłużenia czasu przeżycia;</li> <li>• W leczeniu miejscowo zaawansowanego PC, jako alternatywa dla kastracji chirurgicznej, w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do leczenia antyandrogenowego pod względem wydłużenia czasu przeżycia;</li> <li>• Jako leczenie uzupełniające RTH u pacjentów z PC miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym;</li> <li>• Jako leczenie neoadjuwantowe przed RTH u pacjentów z PC – miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym;</li> <li>• Jako leczenie uzupełniające prostatektomię radykalną u pacjentów z miejscowo zaawansowanym PC o dużym</li> </ul> | Goserelina (D-Ser(But) <sup>6</sup> Azgly <sup>10</sup> LHRH) jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny (LHRH). Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn. | Jeden implant produktu Reseligo podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 12 tyg. | <p>Bardzo często: osłabienie popędu płciowego, uderzenia gorąca, nadmierna potliwość, zaburzenia wzroku</p> <p>Często: upośledzona tolerancja glukozy, zmiany nastroju, depresja, parestezje, ucisk rdzenia kręgowego, niewydolność serca, zawał serca, nieprawidłowe ciśnienie tętnicze, wysypka, ból kości, ginekomastia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie gęstości kości i zwiększenie masy ciała.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reseligo (Zentiva, k.s.) 31.12.2015 r.</li> <li>• Xanderla (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) bd</li> <li>• Xanderla LA (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) bd</li> <li>• Zoladex (AstraZeneca AB) 23.02.1994</li> <li>• Zoladex LA (AstraZeneca AB) 12.08.1998 r.</li> </ul> |



| Wskazania do stosowania   | Mechanizm działania   | Dawkowanie  | Działania niepożądane występujące bardzo często lub często  | Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce  |
|---|---|---|---|--|
| <p>ryzyku progresji;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inne wskazania do stosowania (rak sutka, endometrioza, ścieńczenie endometrium, włókniaki macicy, rozród wspomagany) zostały szczegółowo opisane w ChPL [65–69].</li> </ul>   |   |   |   |  |
| <b>Leuprorelina [70–72]</b><br><b>Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) ; kod ATC: L02AE02</b>   |   |   |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>W leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz, w połączeniu z radioterapią, w leczeniu hormonozależnego raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego i hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego.</li> </ul> | <p>Octan leuproreliny jest syntetycznym nonapeptydem, agonistą naturalnie występującego GnRH. Agonista ten, podawany ciągle, hamuje wydzielanie gonadotropiny przez przysadkę i hamuje steroidogenezę w jądrach u mężczyzn. Działanie to przemija po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego. Agonista działa jednak silniej niż naturalnie występujący hormon, a czas potrzebny do uzyskania wyjściowego stężenia testosteronu może się różnić u poszczególnych pacjentów.</p> | <p>Szczegółowe zalecenia odnośnie dawkowania zamieszczono w ChPL[70–72]</p> | <p>Bardzo często: uderzenia gorąca, wybroczyny, rumień, zmęczenie, pieczenie w miejscu podania, pieczenie w miejscu podania, zaburzenia czucia w miejscu podania</p> <p>Często: zapalenie jamy nosowogardłowej, nudności, biegunka, zapalenie żołądka i jelit/zapalenie okrężnicy, ból stawów, ból kończyn, ból mięśni, sztywność, rzadkie oddawanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, bolesne oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, skąpomocz, tkliwość piersi, zanik jąder, ból jąder, bezpłodność, przerost gruczołów piersiowych, zaburzenia wzrodu, zmniejszona wielkość prącia, złe samopoczucie, ból w miejscu podania, zasinienie w miejscu podania, klucie w miejscu podania, zaburzenia hematologiczne, niedokrwistość, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, wydłużenie czasu krzepnięcia</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Eligard (Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A) 15.04.2005</li> <li>Leuprostin,(Sandoz GmbH) 20.01.2011</li> <li>Librexa (przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.) 03.11.2020</li> </ul> |
| <b>Tryptorelina [73]</b><br><b>Grupa farmakoterapeutyczna: analogi gonadoliberyny; kod ATC: L02AE04</b>   |   |   |   |  |

| Wskazania do stosowania  | Mechanizm działania  | Dawkowanie   | Działania niepożądane występujące bardzo często lub często   | Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce |
|--|--|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie PC, kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego) i inne (rak sutka, przedwczesne dojrzewanie płciowe, endometrioza, włóknakiomięśniaki macicy, niepłodność u kobiet) szczegółowo opisane w ChPL [73].</li> </ul> | <p>Tryptorelina jest syntetycznym decapeptydem (D-Trp-6-LHRH), analogiem naturalnego GnRH. Zastąpienie glicyny w pozycji 6 D-tryptofanem prowadzi do uzyskania silniejszego działania agonistycznego i większej oporności na rozkład enzymatyczny.</p> | <p>0,1 mg s.c. o natychmiastowym uwalnianiu jeden raz na dobę przez kolejne 7 dni, a następnie jedno wstrzyknięcie domięśniowe Diphereline SR 3,75 w dniu ósmym, co cztery tygodnie. lub wstrzyknięcie domięśniowe Diphereline SR 3,75, co cztery tygodnie</p> | <p>Bardzo często: osłabienie, ból pleców, parestezje w kończynach dolnych, zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji, nadmierna potliwość, uderzenia gorąca</p> <p>Często: uczucie suchości w jamie ustnej, nudności, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, nadwrażliwość, zwiększenie masy ciała, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn, zawroty głowy, ból głowy, depresja, utrata libido, zaburzenia nastroju, ból miednicy, nadciśnienie tętnicze</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Diphereline SR (Ipsen Pharma) 09.04.2000 r.</li> </ul>         |

## 7.6. BSC

Tabela 19.  
Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC

| Wskazania do stosowania   | Mechanizm działania   | Dawkowanie  | Działania niepożądane występujące bardzo często lub często   | Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce   |
|---|---|---|--|---|
| <b>Kortykosteroidy – deksametazon [74–77]</b><br><b>Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy; kod ATC: H02AB02</b>  |   |   |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie paliatywne nowotworów złośliwych;</li> <li>Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi.</li> </ul> | <p>Deksametazon to syntetyczny hormon nadnerczy o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym. Działa około 7,5 razy silniej przeciwzapalnie niż prednizon. Silnie hamuje wydzielanie kortykotropiny</p> | <p>Początkowo 8–16 mg na dobę; 4–12 mg na dobę w przypadku długotrwałej terapii</p> | <p>Działania niepożądane są zależne od wielkości dawki i czasu trwania terapii, częstość ich występowania nie jest znana (szczegóły opisano w odpowiednich ChPL [74–77])</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Demezox (Sun-Farm Sp. z o.o.): 18.12.2018 r.;</li> <li>Dexamethasone phosphate SF (Sun-Farm Sp. z o.o.): 08.01.2016 r.;</li> <li>Dexamethasone Krka (Krka, d.d., Novo mesto): 13.10.2016 r.;</li> <li>Pabi-Dexamethason (Adamed Pharma)</li> </ul> |

| Wskazania do stosowania   | Mechanizm działania  | Dawkowanie   | Działania niepożądane występujące bardzo często lub często   | Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce  |
|---|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami <sup>a</sup>.</li> </ul>                      | z przysadki mózgowej i wtórnie zmniejsza stężenie kortyzolu we krwi.   |  |  | S.A.): 17.06.2021 r.   |
| <b>Kortykosteroidy – prednizolon [78, 79]</b><br><b>Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy; kod ATC: H02AB06</b>  |  |  |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby nowotworowe z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym;</li> <li>• Białaczki i chłoniaki u dorosłych;</li> <li>• Białaczka ostra lub przewlekła <sup>a</sup>.</li> </ul> | Prednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Hamuje rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. | Zwykle stosowane dawki u dorosłych: 5–60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę | Działania niepożądane są zależne od wielkości dawki i czasu trwania terapii, częstość ich występowania nie jest znana (szczegóły opisano w odpowiednich ChPL [78, 79]) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encortolon (Adamed Pharma S.A.): 17.02.1972 r.;</li> <li>• Predasol (Sun-Farm Sp. z o.o.): 13.12.2017 r.</li> </ul> |

| Wskazania do stosowania  | Mechanizm działania  | Dawkowanie   | Działania niepożądane występujące bardzo często lub często   | Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce   |
|--|--|--|--|---|
| <b>Kortykosteroidy – prednizon [80]</b><br><b>Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy; kod ATC: H02AB07</b>   |  |  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych; ostra białaczka u dzieci. zespół nerczycowy; glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom<sup>a</sup>.</li> </ul> | <p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Hamuje rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia.</p> | <p>Zwykle stosowane dawki u dorosłych: 5–60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę</p>  | <p>Działania niepożądane są zależne od wielkości dawki i czasu trwania terapii, częstość ich występowania nie jest znana (szczegóły opisano w odpowiednich ChPL [80])</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Encorton (Adamed Pharma S.A.): 28.08.1990 r. (dawki 1 i 5 mg); 04.03.1999 r. (dawki 10 i 20 mg)</li> </ul>   |
| <b>Bisfosfoniary – kwas zoledronowy [81–84]</b><br><b>Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniary, kod ATC: M05BA08</b>  |  |  |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości;</li> <li>• Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. tumor-induced hypercalcaemia - TIH) u dorosłych pacjentów.</li> </ul>  | <p>Kwas zoledronowy jest inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty. Selektywne działanie bisfosfoniarów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. Wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości, nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację lub właściwości mechaniczne tkanki kostnej.</p>   | <p><u>W zapobieganiu powikłaniom kostnym:</u><br/>4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni<br/><u>Leczenie TIH:</u> jednorazowa dawka 4 mg kwasu zoledronowego</p> | <p><u>Bardzo często:</u> hipofosfatemia<br/><u>Często:</u> niedokrwistość, ból głowy, zapalenie spojówek, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból, zaburzenie czynności nerek, gorączka, objawy grypopodobne, zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemia</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osporil (EGIS Pharmaceuticals PLC): 16.07.2015 r.,</li> <li>• Zoledronic Acid Accord (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.): 06.07.2018 r.</li> <li>• Zoledronic Acid Noridem (Noridem Enterprises Ltd.): 30.09.2013 r., Zomikos (Vipharm S.A.): 11.07.2012 r.</li> </ul> |

| Wskazania do stosowania   | Mechanizm działania   | Dawkowanie  | Działania niepożądane występujące bardzo często lub często  | Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce |
|---|---|---|---|---|
| <b>Opioidowe leki przeciwbólowe – wybrany przedstawiciel grupy: dihydrokodeina<sup>b</sup> [85]</b><br><b>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy, naturalne alkaloidy opium; kod ATC N02AA08</b> |   |   |   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwalczanie silnych bólów nowotworowych oraz przewlekłych o innej etiologii.</li> </ul>   | Dihydrokodeina jest półsyntetycznym opioidowym lekiem przeciwbólowym o działaniu słabszym niż morfina. Lek działa na receptory opioidowe w mózgu, zmniejszając wrażliwość pacjenta na ból oraz wzmacnia odporność psychiczną na ból poprzez zmniejszenie związanego z nim lęku. | Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 60 mg co 12 godzin. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 120 mg co 12 godzin. | <u>Bardzo często</u> : nie opisano<br><u>Często</u> : senność, ból brzucha, zaparcia, suchość w ustach, nudności, wymioty | DHC Continus (Mundipharma A/S):<br>14.01.2002 r.  |

a) Lek zarejestrowany jest również w innych wskazaniach, innych niż nowotwory złośliwe;

b) Do pozostałych leków z tej grupy należą: buprenorfina, fentanyl, metadon, morfina, oksykodon, tramadol i tramadol w skojarzeniu z paracetamolem. Finansowaniem ze środków publicznych objęte są następujące produkty lecznicze: Bunondol, Melodyn 35 µg/h, Melodyn 52,5 µg/h, Melodyn 70 µg/h, Transtee 35 µg/h, Transtee 52,5 µg/h, Transtee 70 µg/h, DHC Continus, Vendal Retard, Morphini sulfas WZF, MST Continus, Sevredol, Oxyduo, Oxyloxon, Targin, Palexia retard, Poltram, Poltram Retard, Tramadol Aurovitas, Tramadol Krka, Tramadol SYNTEZA, Tramal, Tramal Retard, Doreta, Exbol, Padolten, Palgotal, Poltram Combo, Tramadol + Paracetamol Medreg, Tramapar, Poltram Combo Forte, AuroFena, Durogesic, Effentora, Fenta MX 100, Fenta MX 25, Fenta MX 50, Fenta MX 75, Fentanyl Actavis, Instanyl, Matrifen 100, 12, 25, 50, 75, PecFent, Vellofent, Methadone Hydrochloride Molteni, Accordeon, Oxycontin, Oxydolor, Reltebon.

## 8. Bibliografia

1. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska J. (2022) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nawotwory\\_2020.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nawotwory_2020.pdf) (10.5.2023).
2. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopyltsov E, Park CH, Alekseev B, Montesa-Pino Á, Ye D, Parnis F, Cruz F, Tammela TLJ, Suzuki H, i in. (2022) Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 386(12):1132–1142.
3. Szczekliak A, Gajewski P. *Interna Szczeklika. Rak gruczołu krokowego*. Kraków 2020.
4. Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021) Nowotwór gruczołu krokowego. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-gruczolu-krokowego> (11.5.2023).
5. Wysocki P, Chłosta P, Antoniewicz A, Chrzan R, Czech A, Dobruch J, Gronostaj K, Krzakowski M, Kucharz J, Małecki K, Milecki P, Okoń K, Potocki P, Przydacz M, Skoneczna I, i in. (2023) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. PTOK, PTU.
6. EAU / EANM / ESTRO / ESUR - ISUP / SIOG. Prostate Cancer. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. Dostęp: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment> (12.5.2023).
7. Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, Buckley DI, Griffin JC, Cookson MS. (2023) Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023). *Journal of Urology* 209(6):1082–1090.
8. Sweeney C, Sayyid R. (2022) EAU 2022: State of the Art Lecture: Synchronous vs Metachronous mHSPC: What makes the difference? Dostęp: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-annual-congress-2022/eau-2022-prostate-cancer/138189-eau-2022-state-of-the-art-lecture-synchronous-vs-metachronous-mhspc-what-makes-the-difference.html> (25.9.2023).
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin* 71(3):209–249.
10. Krajowy Rejestr Nowotworów. (2022) Arkusz informacyjny - nowotwór gruczołu krokowego 2019. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/epidemiologia/arkusze-informacyjne> (10.5.2023).
11. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Cancer in Poland in 2016. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory\\_2016.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2016.pdf) (24.4.2023).
12. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Nubeqa (darolutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami. HTA Consulting.
13. Chłosta P, Drewa T, Kołodziej A, Lipiński M. (2019) Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego. Rozdz. 3. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie raka gruczołu krokowego. Polskie Towarzystwo Urologiczne / Eksperti dla Zdrowia Dostęp: [http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/338\\_20190704/\\$file/338\\_20190704.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/338_20190704/$file/338_20190704.pdf) (1.2.2023).
14. Kozikowski M. (2016) Androgenowe szlaki sygnałowe w raku stercza opornym na wytrzebienie. *Przegląd Urologiczny* 97(3):37.
15. Pantel K, Alix-Panabières C, Riethdorf S. (2009) Cancer micrometastases. *Nat Rev Clin Oncol* 6(6):339–351.
16. Wolski Z, Pokrywka Ł, Bryczkowski M, Drewa T. (2007) Badanie stercza palcem przez odbytnicę (DRE) jako wstępna ocena stadium miejscowego zaawansowania raka u pacjentów kwalifikowanych do prostatektomii radykalnej. *Urologia Polska* 60(1):1–3.
17. Swolkień M, Pilch P, Juszcak K, Drewniak T, Maciukiewicz P. (2013) Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego z wykorzystaniem oceny stężenia swoistego antygenu sterczowego - przegląd literatury. *Przegląd Urologiczny* 6(82):1–8.
18. Epstein J, Egevad L, Amin M. (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492179/> (23.1.2023).
19. Gleason Score and Grade Group. Dostęp: <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/diagnosis-staging-prostate-cancer/gleason-score-isup-grade/> (23.1.2023).

20. Scher H, Morris M, Stadler W. (2016) Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872347/pdf/JCO642702.pdf> (24.1.2023).
21. Scher H, Solo K, Valant J. (2015) Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4603789/pdf/pone.0139440.pdf> (24.1.2023).
22. Dawson N. (2022) Overview of systemic treatment for advanced, recurrent and metastatic castration-sensitive prostate cancer and local treatment for patients with metastatic disease. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-systemic-treatment-for-advanced-recurrent-and-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer-and-local-treatment-for-patients-with-metastatic-disease> (25.9.2023).
23. Ong S, O'Brien J, Medhurst E, Lawrentschuk N, Murphy D, Azad A. (2021) Current treatment options for newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer—a narrative review. *Transl Androl Urol* 10(10):3918–3930.
24. Gillessen S, Bossi A, Davis ID, de Bono J, Fizazi K, James ND, Mottet N, Shore N, Small E, Smith M, Sweeney CJ, Tombal B, Antonarakis ES, Aparicio AM, Armstrong AJ, i in. (2023) Management of patients with advanced prostate cancer—metastatic and/or castration-resistant prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2022. *European Journal of Cancer* 185:178–215.
25. Virgo KS, Rumble RB, Talcott J. (2023) Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *JCOJCO*.23.00155.
26. So AI, Chi K, Danielson B, Fleshner NE, Kinnaird A, Kapoor A, Niazi T, Pouliot F, Rendon RA, Shayegan B, Sridhar SS, Vigneault E, Saad F. (2022) UPDATE: Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline: Metastatic castration-naïve and castration-sensitive prostate cancer. *CUAJ* 16(12):E581–E589.
27. Fizazi K, Gillessen S. (2023) Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Annals of Oncology* S0923753423001114.
28. NCCN. (2022) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer (V 1.2023). Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf) (13.1.2023).
29. MZ. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> (25.9.2023).
30. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (26.5.2023).
31. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/> (9.8.2023).
32. Ministerstwo Zdrowia. (2016) Program lekowy B.56. Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61). Dostęp: <https://archiwum.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (25.9.2023).
33. MZ. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (10.1.2024).
34. NFZ. (2023) Zarządzenie 21/2023/DSOZ prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-212023dsoz,7623.html> (25.9.2023).
35. CADTH. (2023) CADTH Reimbursement Recommendation Darolutamide (Nubeqa) for the treatment of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer in combination with docetaxel. Dostęp: <https://www.cadth.ca/darolutamide> (15.5.2023).
36. NICE. Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer Technology appraisal guidance [TA903]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta903/resources/darolutamide-with-androgen-deprivation-therapy-and-docetaxel-for-treating-hormonesensitive-metastatic-prostate-cancer-pdf-82615424991685> (1.8.2023).
37. IQWiG. [ A23-21] Darolutamide (prostate carcinoma) - benefit assessment according to § 35a SGB V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-21.html> (1.8.2023).
38. SMC. SMC2544 darolutamide 300mg film-coated tablets (Nubeqa®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darolutamide-nubeqa-mhspc-full-smc2544/> (12.5.2023).
39. PBAC. Darolutamide: Tablet 300 mg; Nubeqa®. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-05/may-2023-pbac-web-outcomes.pdf> (1.8.2023).

40. HAS. NUBEQA (darolutamid) - Cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3477070/fr/nubeqa-darolutamide-cancer-de-la-prostate-hormonosensible-metastatique-cphsm](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3477070/fr/nubeqa-darolutamide-cancer-de-la-prostate-hormonosensible-metastatique-cphsm) (10.1.2023).
41. ChPL Nubeqa (darolutamid). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_pl.pdf) (30.3.2023).
42. AOTMiT. (2022) Analiza weryfikacyjna Nr. OT.4231.10.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego Leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61). Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/020/AWA/20\\_AWA\\_OT.4231.10.2022\\_Xtandi\\_mHSPC\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/020/AWA/20_AWA_OT.4231.10.2022_Xtandi_mHSPC_BIP_REOPTR.pdf) (25.9.2023).
43. MZ. (2022) PLR.050.241.2022.MK Odpowiedź na interpelację nr 36448 w sprawie leczenia raka prostaty. Dostęp: <https://orka2.sejm.gov.pl/INT9.nsf/klucz/ATTKCTJH5/%24FILE/i36448-o1.pdf> (25.9.2023).
44. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (1.3.2020).
45. ChPL Abiral (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42661/characteristic> (30.3.2023).
46. ChPL Abiraterone Accord (octan abirateronu). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abiraterone-accord-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abiraterone-accord-epar-product-information_pl.pdf) (30.3.2023).
47. ChPL Abiraterone G.L. Pharma (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42643/characteristic> (30.3.2023).
48. ChPL Abiraterone Glenmark (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42624/characteristic> (30.3.2023).
49. ChPL Abiraterone Krka (octan abirateronu). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abiraterone-krka-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abiraterone-krka-epar-product-information_pl.pdf) (30.3.2023).
50. ChPL Abiraterone Orion (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43049/characteristic> (30.3.2023).
51. ChPL Abiraterone Pharmascience (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/44750/characteristic> (30.3.2023).
52. ChPL Abiraterone Richter (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42678/characteristic> (30.3.2023).
53. ChPL Abiraterone Sandoz (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43024/characteristic> (30.3.2023).
54. ChPL Abiraterone STADA (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43748/characteristic> (30.3.2023).
55. ChPL Abiraterone Vipha (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43846/characteristic> (30.3.2023).
56. ChPL Abiraterone Zentiva (abirateron). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42645/characteristic> (30.3.2023).
57. ChPL Grumabix (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43627/characteristic> (30.3.2023).
58. ChPL Zytiga (abirateron). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_pl.pdf) (30.3.2023).
59. ChPL Docetaxel Accord (docetaksel). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf) (30.3.2023).
60. ChPL Docetaxel-Ebewe (docetaksel). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22605/characteristic> (30.5.2023).
61. ChPL Xtandi (enzalutamid). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pl.pdf) (31.5.2023).
62. ChPL Apo-Flutam (flutamid). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/10840/characteristic> (30.5.2023).
63. ChPL Flutamid Egis (flutamid). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2498/characteristic> (30.5.2023).
64. ChPL Firmagon (degareliks). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/firmagon-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/firmagon-epar-product-information_pl.pdf) (30.5.2023).
65. ChPL Reseligo (goserelina). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35659/characteristic> (30.5.2023).
66. ChPL Xanderla (goserelina). Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36636/characteristic> (30.5.2023).



67. ChPL Xanderla LA (goserelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36635/characteristic> (30.5.2023).
68. ChPL Zoladex (goserelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7472/characteristic> (30.5.2023).
69. ChPL Zoladex LA (goserelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8441/characteristic> (30.5.2023).
70. ChPL Eligard (leuprorelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/13640/characteristic> (30.5.2023).
71. ChPL Leuprostin (leuprorelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23931/characteristic> (30.5.2023).
72. ChPL Librexa (leuprorelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42001/characteristic> (30.5.2023).
73. ChPL Diphereline SR (tryptorelina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9440/characteristic> (30.5.2023).
74. ChPL Demezón (deksametazon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35694/characteristic> (30.5.2023).
75. ChPL Dexamethasone phosphate SF (deksametazon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33239/characteristic> (30.5.2023).
76. ChPL Dexamethazone Krka (deksametazon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33408/characteristic> (30.5.2023).
77. ChPL Pabi Dexamethasone (deksametazon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43029/characteristic> (30.5.2023).
78. ChPL Encortolon (prednizolon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2201/characteristic> (30.5.2023).
79. ChPL Predasol (prednizolon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35222/characteristic> (30.5.2023).
80. ChPL Encorton (prednizon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1680/characteristic> (30.5.2023).
81. ChPL Osporil (kwas zoledronowy). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33812/characteristic> (30.5.2023).
82. ChPL Zoledronic Acid Accord (kwas zoledronowy). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zoledronic-acid-accord-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zoledronic-acid-accord-epar-product-information_pl.pdf) (30.5.2023).
83. ChPL Zoledronic Acid Noriderm (kwas zoledronowy). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/30412/characteristic> (30.5.2023).
84. ChPL Zomikos (kwas zoledronowy). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28265/characteristic> (30.5.2023).
85. ChPL DHC Continus (dihydrokodeina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/10592/characteristic> (30.5.2023).

## 9. Spis tabel i rysunków

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Tabela 1.   | Klasyfikacja TNM według UICC (8. edycja z 2017 r.) [6] .....  | 16 |
| Tabela 2.   | Grupy rokownicze według skali Gleasona [18, 19] .....   | 17 |
| Tabela 3.   | Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona [6] .....                          | 17 |
| Tabela 4.   | Model stanów klinicznych opracowany przez PCWG [21] .....   | 18 |
| Tabela 5.   | Mediana przeżycia całkowitego w zależności od momentu postawienia rozpoznania i stopnia obciążenia przerzutami [8] .....                                  | 19 |
| Tabela 6.   | Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla mHSPC .....   | 22 |
| Tabela 7.   | Konsensus APCCC 2022 dotyczący postępowania u pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC – z uwzględnieniem zmian o charakterze oligometastatycznym [24] ..... | 25 |
| Tabela 8.   | Terapie zalecane w przypadku mHSPC zgodnie z wytycznymi NCCN [28] .....   | 32 |
| Tabela 9.   | Substancje czynne refundowane w PrL B.56. [30] .....  | 34 |
| Tabela 10.  | Leki ujęte w katalogu chemioterapii oraz w katalogu otwartym we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C61 [29, 30] .....                                     | 37 |
| Tabela 11.  | Rekomendacje finansowe wydane dla DAR .....   | 39 |
| Tabela 12.  | Działania niepożądane związane ze stosowaniem DAR + DOC u pacjentów z mHSPC występujące często i bardzo często w badaniu ARASENS [40] .....               | 46 |
| Tabela 13.  | Działania niepożądane związane ze stosowaniem ABI występujące często i bardzo często [44–57] .....  | 48 |
| Tabela 14.  | Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest ABI [30] .....   | 49 |
| Tabela 15.  | Działania niepożądane związane ze stosowaniem DOC występujące często i bardzo często w badaniu STAMPEDE [58, 59] .....                                    | 51 |
| Tabela 16.  | Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest DOC [30] .....   | 52 |
| Tabela 17.  | Działania niepożądane związane ze stosowaniem ENZ występujące często i bardzo często [60] .....   | 53 |
| Tabela 18.  | Charakterystyka leków stosowanych w ramach ADT .....  | 55 |
| Tabela 19.  | Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC .....  | 58 |
| Tabela 20.  | NCCN – kategorie poszczególnych bloków i definicje .....  | 78 |
| Rysunek 1.  | Schemat obrazujący kolejne stadia rozwoju raka gruczołu krokowego [8] .....   | 11 |
| Rysunek 2.  | Nowe przypadki i zgony wśród mężczyzn z powodu nowotworów złośliwych na świecie (GLOBOCAN 2020) [9] .....   | 12 |
| Rysunek 3.  | Struktura zachorowań i zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn w 2020 r. (dane KRN) [1] .....  | 13 |
| Rysunek 4.  | Algorytm postępowania z pacjentem w przypadku rozpoznania mHSPC zgodnie z wytycznymi PTOK i PTU 2023 [5] .....  | 24 |
| Rysunek 5.  | Algorytm postępowania z pacjentem z rozpoznaniem mHSPC zgodnie z wytycznymi ASCO 2023 [25] .....  | 27 |
| Rysunek 6.  | Opcje terapeutyczne rekomendowane pacjentom z mHSPC zgodnie z wytycznymi CUA-CUOG 2023 [26] .....   | 29 |
| Rysunek 7.  | Opcje terapeutyczne rekomendowane pacjentom z mHSPC zgodnie z zaleceniami EAU / EANM / ESTRO / ESUR - ISUP / SIOG 2023 [6] .....                          | 30 |
| Rysunek 8.  | Opcje terapeutyczne rekomendowane pacjentom z mHSPC – opracowane na podstawie wytycznych ESMO 2023 [27] .....   | 31 |
| Rysunek 9.  | Liczba pacjentów leczonych w ramach PrL B.56. w latach 2016–2022 [31] .....   | 35 |
| Rysunek 10. | Zmiana udziałów poszczególnych substancji czynnych w liczbie pacjentów leczonych w ramach w PrL B.56. [31] .....  | 36 |

## Aneks A.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted header text]         |                                |                                |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| [Redacted column 1 header]     | [Redacted column 2 header]     | [Redacted column 3 header]     |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |
| [Redacted content in column 1] | [Redacted content in column 2] | [Redacted content in column 3] |

|                       |                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| [Redacted text block] | [Redacted text block] | [Redacted text block] |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|



|                              |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <p>[Redacted text block]</p> | <p>[Redacted text block]</p> | <p>[Redacted text block]</p> |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|

|                              |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <p>[Redacted text block]</p> | <p>[Redacted text block]</p> | <p>[Redacted text block]</p> |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]</p> |  |  |
|---|--|--|



|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]</p> |  |  |
|---|--|--|

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]</p> |  |  |
|---|--|--|

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]</p> |  |  |
|---|--|--|

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]</p> |  |  |
|---|--|--|

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]</p> |  |  |
|---|--|--|

## A.2. NCCN – kategorie poszczególnych bloków i ich definicje

Tabela 20.  
NCCN – kategorie poszczególnych bloków i definicje

| Wynik                                 | Definicja  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Skuteczność (E)</b>                |  |
| 5                                     | <b>Wysoce skuteczny:</b> wyleczenie prawdopodobne i często zapewnia długoterminową przewagę w przeżyciu.   |
| 4                                     | <b>Bardzo skuteczny:</b> wyleczenie mało prawdopodobne, ale czasami zapewnia długoterminową przewagę w przeżyciu.  |
| 3                                     | <b>Umiarkowanie skuteczny:</b> niewielki wpływ na przeżycie, ale często zapewnia kontrolę choroby.   |
| 2                                     | <b>Minimalna skuteczność:</b> brak lub nieznamy wpływ na przeżycie, ale czasami zapewnia kontrolę choroby.   |
| 1                                     | <b>Paliatywna:</b> zapewnia jedynie korzyści objawowe.   |
| <b>Bezpieczeństwo (S)<sup>a</sup></b> |  |
| 5                                     | <b>Zwykle brak znaczącej toksyczności:</b> niezwykła lub minimalna toksyczność; brak ingerencji w czynności życia codziennego (ADL).                                     |
| 4                                     | <b>Okazjonalnie toksyczne:</b> rzadkie znaczące działania toksyczne lub tylko toksyczność niskiego stopnia; niewielka ingerencja w ADL.                                  |
| 3                                     | <b>Umiarkowanie toksyczne:</b> umiarkowana toksyczność, która wpływa na ADL.   |
| 2                                     | <b>Umiarkowanie toksyczne:</b> często występują znaczne działania toksyczne, ale toksyczność zagrażająca życiu/śmiertelna jest rzadkością; ingerencja w ADL jest częsta. |
| 1                                     | <b>Wysoce toksyczny:</b> znaczna toksyczność lub toksyczność zagrażająca życiu/śmiertelna występuje często; ingerencja w ADL jest zwykła i poważna.                      |
| <b>Jakość (Q)</b>                     |  |
| 5                                     | <b>Wysoka jakość:</b> wiele dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań i/lub metaanaliz.  |
| 4                                     | <b>Dobra jakość:</b> jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych badań randomizowanych.   |
| 3                                     | <b>Średnia jakość:</b> randomizowane badanie (badania) niskiej jakości lub dobrze zaprojektowane nierandomizowane badanie (badania).                                     |
| 2                                     | <b>Niska jakość:</b> opisy przypadków lub bogate doświadczenie kliniczne.  |
| 1                                     | <b>Niska jakość:</b> niewiele dowodów lub ich brak.  |
| <b>Spójność (C)</b>                   |  |
| 5                                     | <b>Wysoce spójny:</b> wiele badań z podobnymi wynikami.  |
| 4                                     | <b>Głównie spójne:</b> wiele badań z pewną zmiennością wyników.  |
| 3                                     | <b>Mogą być spójne:</b> niewiele badań lub tylko badania z kilkoma pacjentami, randomizowanymi lub nie, z pewną zmiennością wyników.                                     |
| 2                                     | <b>Niespójne:</b> znaczące różnice w kierunku wyników między badaniami jakościowymi.   |
| 1                                     | <b>Tylko niepotwierdzone dowody:</b> dowody u ludzi oparte na niepotwierdzonych doświadczeniach.   |
| <b>Przystępność (A)</b>               |  |
| 5                                     | <b>Bardzo tanie</b>  |

| <b>Wynik</b> | <b>Definicja</b>           |
|--------------|----------------------------|
| <b>4</b>     | <b>Niedrogie</b>           |
| <b>3</b>     | <b>Umiarkowanie drogie</b> |
| <b>2</b>     | <b>Drogie</b>              |
| <b>1</b>     | <b>Bardzo drogie</b>       |

a) W przypadku znacznej toksyczności przewlekłej lub długotrwałej, wynik zmniejszony o 1 ADL (ang. *activities of daily living*) – czynności życia codziennego