

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; 3) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt 4); 4) progresja choroby określona na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 5) nieleczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości); 6) stan sprawności 0 według klasyfikacji WHO; 7) wiek powyżej 18. roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczeni octanem</p>	<p>1. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>2. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem</p>	<p>1. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa, lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu. <p>1.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące; 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc;

abirateronu przed stosowaniem chemioterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia oraz nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.

1.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

1.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

- 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh);
- 3) aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy;
- 4) stężenie potasu poniżej dolnej granicy normy;
- 5) wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego powyżej 7 dni;
- 6) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;
- 7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- 8) rozpoznanie drobnokomórkowego raka stercza;
- 9) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu.

1.4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:
 - progresja kliniczna:
 - progresja bólu związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie lub

chemioterapii

Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą niezależnie od posiłku.

W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.

W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2 . Maksymalna przerwa w podawaniu leku nie może być dłuższa niż 8 tygodni. Następnie należy wznowić stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).

U chorych nie poddanych obustronnej orchiektomii należy kontynuować terapię farmakologiczną, której celem jest uzyskanie kastracji.

3. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu

Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie

4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;

5) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.

2. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii

2.1. Badania przy kwalifikacji

- 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;
- 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child-Pugh przed rozpoczęciem leczenia;
- 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej);
- 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa, lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej;
- 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu.

2.2. Monitorowanie leczenia

Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:

- 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące;
- 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji;
- 3) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;
- 4) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub wcześniej, w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie

<ul style="list-style-type: none"> ▪ wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych) <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pogorszenie sprawności pacjenta (wg Klasyfikacji WHO) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie, <ul style="list-style-type: none"> • progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml, • progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym <p>lub</p> <p>b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <p>3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>4) rezygnacja świadczeniobiorcy.</p> <p>2. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>2.1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia enzalutamidem w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego z przerzutami spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; 3) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj, wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt. 4); 4) progresja choroby określona na podstawie: <ol style="list-style-type: none"> a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml <p>lub</p> <p>b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p>	<p>organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>4. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą niezależnie od posiłku.</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia leku o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2. Maksymalna przerwa w podawaniu leku nie może być dłuższa niż 8 tygodni. Następnie</p>	<p>kryteriów zawartych w kryteriach progresji.</p> <p>3. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>3.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia; 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej); 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej; 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu. <p>3.2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni; 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji; 3) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc; 4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 5) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów
---	---	--

- 5) Nie leczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości);
- 6) Stan sprawności 0 według klasyfikacji ECOG;
- 7) Wiek powyżej 18. roku życia.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczeni enzalutamidem przed stosowaniem chemioterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia oraz nie spełniali kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu.

2.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

2.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

- 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) ciężka niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa C wg Child-Pugh);
- 3) wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego powyżej 7 dni;
- 4) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;
- 5) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- 6) rozpoznane drobnokomórkowego raka stercza;
- 7) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu;
- 8) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia.

2.4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących

należy wznowić stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).

U chorych nie poddanych obustronnej orchiektomii należy kontynuować terapię farmakologiczną, której celem jest uzyskanie kastracji.

5. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223

5.1. Lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq/kg mc.

5.2. Dawka leku nie może być modyfikowana.

5.3. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych kolejna dawka leku może być podana z opóźnieniem, jednak nie może ono wynieść więcej niż 4 tygodnie.

5.4. Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa powyżej jest:

- a) w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC;
- b) w przypadku toksyczności innych niż hematologiczne: działanie powinno zmniejszyć się do stopnia 2 wg CTC w przypadku działań żołądkowo-jelitowych lub stopnia 3 wg CTC w przypadku pozostałych działań;
- c) w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli

zawartych w kryteriach progresji.

4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem

4.1. Badania przy kwalifikacji

- 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;
- 2) ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia;
- 3) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej);
- 4) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej;
- 5) oznaczenie stężenia PSA i testosteronu.

4.2. Monitorowanie leczenia

Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:

- 1) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni;
- 2) obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji;
- 3) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;
- 4) scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.

5. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu

kryteriów:

a) Wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:

- progresja kliniczna:
 - progresja bólu związana z koniecznością zastosowania przeciwbólowego leku opioidowego przez okres dłuższy niż 2 tygodnie
- lub
- wystąpienie SRE (skeletal related events – zdarzeń kostnych)
- lub
- pogorszenie sprawności pacjenta (wg. Klasyfikacji ECOG) do co najmniej stopnia 2, utrzymujące się min. 2 tygodnie
- progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml.
- progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym

lub

b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;

- 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;
- 4) rezygnacja świadczeniobiorcy.

3. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu

3.1. Kryteria kwalifikacji

Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego:

- 1) rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego);
- 2) stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej;

zaopatrzenie pacjenta nie spowoduje opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie;

- d) w przypadku złamania kostnego, do którego dojdzie w trakcie leczenia, podanie kolejnej dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania.

krokowego dichlorkiem radu Ra-223

5.1. Badania przy kwalifikacji

- 1) badania laboratoryjne wykonuje się maksymalnie na 2 tygodnie przed kwalifikacją do programu, badania obrazowe (z wyjątkiem scyntygrafii) na 2 miesiące przed kwalifikacją do programu, scyntyografię wykonuje się maksymalnie na 3 miesiące przed kwalifikacją pacjenta do programu.
- 2) w ramach kwalifikacji pacjenta do programu wykonuje się następujące badania:
 - a) morfologia krwi z rozmazem,
 - b) oznaczenie stężenia PSA,
 - c) oznaczenie w surowicy stężenia: bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, testosteronu,
 - d) oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT),
- 3) scyntygrafia kości,
- 4) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy,
- 5) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej.

5.2. Monitorowanie leczenia

- 1) w ramach monitorowania leczenia w programie każdorazowo przed podaniem kolejnej dawki leku wykonuje się następujące badania:
 - a) morfologia krwi z rozmazem,
 - b) oznaczenie w surowicy stężenia bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej,
 - c) oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT),
- 2) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące,

- 3) z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:
- trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub
 - wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;
- 4) w stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO;
- 5) w wieku powyżej 18. roku życia.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Do programu kwalifikowani są również pacjenci dotychczas leczeni z zastosowaniem octanu abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem, że zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej przed 1 stycznia 2014 r. oraz przed rozpoczęciem leczenia nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu.

3.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

3.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh);
- aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy;
- wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego;
- niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;
- wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu.

3.4. Kryteria wyłączenia z programu

- wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;

w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni;

- po zakończeniu leczenia w programie, w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki leku, jednorazowo wykonuje się badania określone w pkt 1);
- inne badania w razie wskazań klinicznych, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.

6. Monitorowanie programu

- gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:

a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:

- progresja kliniczna:

- progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany)

lub

- wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych)

lub

- utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (wg klasyfikacji WHO);

- progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml,

- progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym,

lub

b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;

3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;

4) rezygnacja świadczeniobiorcy.

4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem

4.1. Kryteria kwalifikacji

1) wiek: 18 lat i powyżej;

2) rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego;

3) stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl, tj. wynoszące mniej niż 1,7 nmol/l);

4) stan sprawności 0-1 według ECOG;

5) z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:

- a) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub
- b) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

4.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

- 1) nadwrażliwość na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child – Pugh);
- 3) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;
- 4) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu;
- 5) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia.

4.3. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o zakończeniu leczenia świadczeniobiorcy w programie, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

4.4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - a) wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:
 - progresja kliniczna:
 - progresja bólu określona jako włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas stosowany)

lub

- wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych)

lub

- utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie sprawności pacjenta do co najmniej stopnia 2 (wg klasyfikacji WHO);
- progresja PSA określona jako trzy kolejne wzrosty PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml,
- progresja radiologiczna określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzona badaniem obrazowym,

lub

b) progresja zgodnie z kryteriami RECIST;

- 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;
- 4) rezygnacja świadczeniobiorcy.

5. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223

5.1. Kryteria kwalifikacji

Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających łącznie następujące kryteria:

- 1) histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego;
- 2) kastracyjne stężenie testosteronu (poniżej 50 ng/dl) w wyniku prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego (farmakologiczne leczenie kastracyjne powinno być kontynuowane)

lub

po wykonanej kastracji chirurgicznej;

- 3) progresja po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego (innych niż analogi LHRH) z powodu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w tym leczenie docetakselem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223. Jeśli pacjent przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223 przyjmował octan abirateronu z prednizonem/prednizolonem, należy zapewnić minimum 5 dniowy odstęp między podaniem ostatniej dawki octanu abirateronu z prednizonem/prednizolonem, a

pierwszej dawki dichlorku radu-223.

Dopuszcza się zastosowanie dichlorku radu-223 bez zastosowania wcześniejszych dwóch linii leczenia systemowego pod warunkiem braku możliwości zastosowania innej metody leczenia systemowego, co oznacza obecność przeciwwskazań medycznych;

4) progresja nowotworu definiowana jest jako:

a) wzrost stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, w tym co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi wynosić powyżej 2 ng/ml

lub

b) wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych;

5) potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości;

6) bóle kostne wymagające:

a) stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego, lub

b) paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;

7) brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;

8) stan sprawności ogólnej 0-2 według ECOG;

9) wiek pacjenta: 18 lat i powyżej;

10) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:

a) liczba płytek krwi większa lub równa $1,0 \times 10^5/\text{mm}^3$,

b) bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,

c) stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl;

11) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe 1,5 GGN;

12) aktywność AspAT i AlAT mniejsze lub równe 2,5 GGN;

13) stężenie kreatyniny mniejsze lub równe 1,5 GGN;

14) oczekiwany czas przeżycia dłuższy niż 6 miesięcy.

5.2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie w programie obejmuje 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni, chyba że w oparciu o kryteria zakończenia udziału w programie, określone w pkt 4.4., zostanie podjęta decyzja o wyłączeniu pacjenta z programu.

5.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

Do programu nie kwalifikuje się pacjentów w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- 1) współistnienie innego aktywnego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry);
albo
wcześniejsze zachorowanie na jakikolwiek nowotwór złośliwy, o ile leczenie nie miało charakteru radykalnego lub miało charakter radykalny, ale nie uzyskano całkowitej remisji;
- 2) wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią, które nie ustępują w ciągu 4 tygodni od przerwania leczenia (z wyjątkiem utrzymującej się neuropatii);
- 3) leczenie z zastosowaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w ramach tego programu;
- 4) jednoczesne stosowanie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analog LHRH);
- 5) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagająca zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie dichlorkiem radu Ra-223 może zostać podjęte po skutecznym zakończeniu leczenia miejscowego);
- 6) obecność przerzutów do mózgu niekontrolowanych leczeniem miejscowym;
- 7) obecność co najmniej jednego z następujących schorzeń współistniejących:
 - a) niekontrolowana infekcja,
 - b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA,
 - c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
 - d) mielodysplazja szpiku;
- 8) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;
- 9) obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania dichlorku radu Ra-223.

5.4. Kryteria zakończenia udziału w programie

Leczenie pacjenta w programie zostaje zakończone, jeżeli w trakcie tego leczenia wystąpi co najmniej jedno z następujących kryteriów:

- 1) wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności hematologicznej tj. neutropenii lub trombocytopenii w stopniu 3 lub 4 wg CTC, utrzymujące się pomimo podjętego leczenia objawowego przez okres powyżej 14 dni
lub
utrzymywanie się pomimo podjętego leczenia objawowego innej toksyczności w stopniu 4 wg CTC przez okres powyżej 7 dni;
- 2) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego
- z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe;
- 3) progresja choroby definiowana jako:
 - a) progresja PSA rozumiana jako postępujące zwiększenie stężenia PSA w kolejnych 3 badaniach wykonanych w co najmniej tygodniowych odstępach, z co najmniej dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej, która musi być większa 5 ng/ml
oraz
 - b) pogorszenie stanu sprawności ogólnej o co najmniej 2 stopnie wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej;
- 4) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;
- 5) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, która nie może zostać zaopatrzona miejscowo lub której zaopatrzenie wymagałoby opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie;
- 6) jakiegokolwiek inne poważne schorzenie, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia dichlorkiem radu Ra-223.