

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) Stopień złośliwości wg sumy Gleasona <8 określony na 	<p>1. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu przed stosowaniem chemioterapii</p> <p>Dawkowanie octanu abirateronu zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem analogów LHRH lub antagonistów GnRH.</p> <p>2. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite</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 ChildPugh 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; 6) 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

<p>podstawie badania histopatologicznego;</p> <ol style="list-style-type: none"> 6) Nie leczenie opioidami z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości); 7) Stan sprawności 0 według klasyfikacji WHO; 8) Wiek powyżej 18. roku życia. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza, prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>1.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 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; stężenie potasu poniżej dolnej granicy normy; 4) Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego powyżej 7 dni; 5) Niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; 6) Rozpoznanie drobnokomórkowego raka stercza. <p>1.4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą <ol style="list-style-type: none"> 2) Progresa choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> a) Wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji: 	<p>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>3. 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>tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc;</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>2. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu</p> <p>2.1. 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. <p>2.2 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; 4) Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej; 5) Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu
--	---	---

<ul style="list-style-type: none"> • progresja kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> - progresja bólu określona jako włączenie nowego opioиду 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 - pogorszenie sprawności pacjenta (wg. Klasyfikacji WHO) 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 <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 octanem abirateronu</p> <p>2.2. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego:</p> <p>1) Rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy</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 należy wznowić stosowanie leku w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p>U chorych nie poddanych obustronnej orchiektomii należy kontynuować terapię farmakologiczną, której celem jest uzyskanie kastracji.</p> <p>4. Dawkowanie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>4.1. Lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq/kg mc.</p> <p>4.2. Dawka leku nie może być modyfikowana.</p> <p>4.3. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych kolejna dawka leku może być podana z opóźnieniem, jednak nie może ono wynieść więcej niż 4 tygodnie.</p> <p>4.4. Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa</p>	<p>lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.</p> <p>3. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>3.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie rozpoznania raka gruczołu krokowego; 2) oznaczenie aktywności ALAT, AspAT i stężenia bilirubiny w surowicy, albumin, INR, oznaczenie stężenia wapnia w surowicy; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia testosteronu; 5) oznaczenie stężenia PSA; 6) scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonywana w ciągu ostatnich 6 miesięcy); 7) badania obrazowe (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny): klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. <p>3.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stanu klinicznego; 2) badanie poziomu testosteronu co 3 miesiące; 3) oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące, w przypadku zwiększenia stężenia, kolejne oznaczenia PSA w celu wykluczenia progresji biochemicznej wykonywać co 28-30 dni; 4) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub w przypadku wskazań klinicznych (w przypadku podejrzenia progresji w postaci nowych ognisk stwierdzanych w pierwszym badaniu w trakcie leczenia konieczne jest wykonanie badania kontrolnego po kolejnych ≥ 6 tygodniach);
--	---	--

<p>histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego);</p> <p>2) W 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), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt 1.3);</p> <p>3) Z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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; <p>4) W stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO;</p> <p>5) W wieku powyżej 18. roku życia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>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.</p> <p>2.2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>2.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa B lub 	<p>powyżej (w pkt 4.3.) jest:</p> <ol style="list-style-type: none"> w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC; 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; w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli zaopatrzenie pacjenta nie spowoduje opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie; 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. 	<p>5) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej i wyjściowej lokalizacji przerzutów, badania oceniające odpowiedź wg RECIST (z wyjątkiem scyntygrafii kości) powinny być wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące.</p> <p>4. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223</p> <p>4.1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. W ramach kwalifikacji pacjenta do programu wykonuje się następujące badania: <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; oznaczenie stężenia PSA; oznaczenie w surowicy stężenia: bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, testosteronu; oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz (AspAT, AlAT); scyntygrafia kości; tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy; rtg lub tomografia komputerowa klatki piersiowej. <p>4.2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> W ramach monitorowania leczenia w programie każdorazowo przed podaniem kolejnej dawki leku wykonuje się następujące badania: <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie w surowicy stężenia bilirubiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, oznaczenie w surowicy aktywności transaminaz
---	--	--

C wg Child-Pugh);

- 3) Aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnej zakresu normy;
- 4) Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu z powodu raka gruczołu krokowego;
- 5) Niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;
- 6) Wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu.

2.4. 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 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

(AspAT, AIAT),

d) oznaczenie stężenia PSA.

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

5. Monitorowanie programu

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

<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>3. Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego enzalutamidem</p> <p>3.1. Kryteria włączenia świadczeniobiorcy</p> <p>1) wiek ≥ 18 lat;</p> <p>2) rozpoznanie histologiczne raka gruczołu krokowego;</p> <p>3) stadium oporności na kastrację (stężenie testosteronu w surowicy wynoszące poniżej 50 ng/dl, tj. wynoszącego mniej niż 1,7 nmol/l);</p> <p>4) stan sprawności 0-1 według ECOG;</p> <p>5) progresja choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu, definiowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów, w określonych w lit. a-c:</p> <p>a) wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych w co najmniej tygodniowych odstępach. Minimalny wzrost stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej >2 ng/ml,</p> <p>b) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST,</p> <p>c) wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości wg Prostate Cancer Working Group 2 (Pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości).</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu</p>		
---	--	--

krokowego, leczeni enzalutamidem po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu w ramach innego sposobu finansowania terapii.

3.2. Kryteria uniemożliwiające włączenie chorego do programu

- 1) nadwrażliwość na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child – Pugh);
- 3) choroby układu sercowo-naczyniowego: zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub niestabilna dusznica bolesna (w ostatnich 3 miesiącach) lub niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA lub istotne i niekontrolowane zaburzenia rytmu lub przewodnictwa serca (w tym QTcF > 470 ms) lub nieleczone albo niepoddające się leczeniu znaczne nadciśnienie tętnicze;
- 4) dziedziczna nietolerancja fruktozy;
- 5) wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu;
- 6) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia.

3.3. 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.

3.4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie stosowania enzalutamidu zdefiniowana jako spełnienie co najmniej jednego spośród trzech poniższych kryteriów, podanych w punktach a - c:
 - a) wzrastające wartości PSA w trzech kolejnych badaniach wykonywanych w co najmniej tygodniowych odstępach. Minimalny wzrost stężenia PSA wynosi przynajmniej 50% w stosunku do nadiru i wynosi w wartościach bezwzględnych przynajmniej 5 ng/ml,

- b) wystąpienie objawów progresji zmian w tkankach miękkich ocenianych wg kryteriów RECIST,
- c) wystąpienie objawów progresji zmian w kościach definiowanych jako co najmniej dwie nowe zmiany w badaniach obrazowych kości wg Prostate Cancer Working Group 2 (Pojawienie się co najmniej 2 nowych ognisk wzmożonego wychwytu w scyntygrafii kości; w przypadku ich stwierdzenia w pierwszym badaniu w trakcie leczenia dodatkowo konieczne jest stwierdzenie co najmniej 2 kolejnych nowych ognisk w kolejnej scyntygrafii wykonanej po co najmniej 6 tygodniach.);

- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na enzalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 4) rezygnacja świadczeniobiorcy.

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

4.1. 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) pomimo prowadzonego farmakologicznego leczenia kastracyjnego (farmakologiczne leczenie kastracyjne powinno być kontynuowane)
lub
po wykonanej kastracji chirurgicznej;
- 3) progresja nowotworu definiowana 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 5 ng/ml
- lub
- b) wystąpienie objawów progresji zmian w badaniach obrazowych;
- 4) potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości;
- 5) bóle kostne wymagające stałego stosowania leków przeciwbólowych lub paliatywnej radioterapii w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
- 6) brak przerzutów do narządów trzewnych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy o wymiarze mniejszym lub równym 2cm w osi krótkiej;
- 7) leczenie docetakselem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia radem-223 lub obecność udokumentowanych przeciwwskazań do zastosowania docetakselu;
- 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 $10,0 \text{ g/dl}$;
- 11) stężenie bilirubiny mniejsze lub równe $1,5 \text{ GGN}$;
- 12) aktywność AspAT i AlAT mniejsze lub równe $2,5 \text{ GGN}$;
- 13) stężenie kreatyniny mniejsze lub równe $1,5 \text{ GGN}$;
- 14) oczekiwany czas przeżycia dłuższy niż 6 miesięcy.

4.2. 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, określonych w pkt 4.4. zostanie podjęta decyzja o wyłączeniu pacjenta z programu.

4.3. Kryteria uniemożliwiające włączenie pacjenta 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) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagająca zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie dichlorkiem radu Ra-223 może zostać podjęte po skutecznym zakończeniu leczenia miejscowego);
- 5) obecność przerzutów do mózgu niekontrolowanych leczeniem miejscowym;
- 6) obecność co najmniej jednego z następujących schorzeń współistniejących:
 - a) niekontrolowana infekcja,
 - b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA,
 - c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
 - d) mielodysplazja szpiku;
- 7) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;

- 8) obecność jakichkolwiek innych stanów lub schorzeń, które w opinii lekarza mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania dichlorku radu Ra-223.

4.4. 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) pogorszenie stanu sprawności ogólnej o co najmniej 2 stopnie wg ECOG w stosunku do wartości wyjściowej;
- 4) 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;
- 5) niepoddające się leczeniu nietrzymanie kału;
- 6) kompresja rdzenia kręgowego potwierdzona badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, która nie może zostać zaopatrzona miejscowo lub której zaopatrzenie wymagałoby opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie; jakiegokolwiek inne poważne schorzenie, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwia kontynuację leczenia dichlorkiem radu Ra-223.