



IGNORANTIA NOCET

Orgovyx[®] (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
ACCORD Sp. z o. o.

Warszawa, 28.07.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 28 lipca 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.12.2023.12.MR z dnia 06 lipca 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 08 marca 2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis wyboru komparatorów;
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis komparatorów; ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis interwencji.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy ACCORD Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogenezę	18
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	22
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	22
3.5.2. Rokowanie i powikłania	24
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	25
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	26
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	28
3.7.1. Wytyczne kliniczne	28
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	60
3.7.3. Terapie dostępne w Polsce	64
3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	66
4. Interwencja – relugoliks	69

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania relugoliksu	73
5. Komparatory	75
5.1. Terapia deprivacji androgenów.....	79
6. Efekty zdrowotne.....	83
7. Rodzaj i jakość dowodów	87
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	88
8. Załączniki	91
8.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	91
9. Spis tabel	92
10. Bibliografia.....	93

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AB	ang. <i>actual benefit</i> – rzeczywista korzyść
ADR	ang. <i>adverse drug reaction</i> – działanie niepożądane leku
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprywacji androgenów
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Kanadzie
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	receptor androgenowy
ARAT	apalutamid, enzalutamid, octan abirateronu
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUA	ang. <i>American Urological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne
AUC	ang. <i>Area Under The Curve</i> – pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsza terapia wspomagająca
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
C _{max}	maksymalne stężenie w osoczu
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
CTIBL	ang. <i>cancer treatment-induced bone loss</i> – utrata masy kostnej spowodowana terapią przeciwnowotworową
CYP3A	cytochrom P450 3A
DIC	ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i> – zespół rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego
DOC	docetaksel
DRE	ang. <i>digital rectal examination</i> – przeczodbytnicze badanie gruczołu krokowego
DT	ang. <i>doubling time</i> – czas podwojenia
EANM	ang. <i>European Association of Nuclear Medicine</i> – Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne
EBRT	ang. <i>External Beam Radiation Therapy</i> – radioterapia
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia chorego z chorobą nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków

Skrót	Rozwinięcie
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ESTRO	ang. <i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii
ESUR	ang. <i>European Society of Urogenital Radiology</i> – Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej
FSH	ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> – hormon folikulotropowy
GnRH	ang. <i>gonadotrophin releasing hormone</i> – gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropiny
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
Gy	grej
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HDR	ang. <i>High-Dose-Rate Brachytherapy</i> – brachyterapia wysoko dawkowa
HIFU	ang. <i>high-intensity focused ultrasound</i> – ultradźwięki o wysokiej częstotliwości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> - ludzki wirus niedoboru odporności
HSPC	ang. <i>hormone-sensitive prostate cancer</i> – hormonozależny rak gruczołu krokowego
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IAB	ang. <i>intermittent androgen blockade</i> – przerywana blokada androgenowa
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IGRT	ang. <i>image-guided radiation therapy</i> – radioterapia monitorowana obrazowo
IMRT	ang. <i>intensity-modulated radiation therapy</i> – radioterapia modulowana intensywnością
ISUP	ang. <i>International Society of Urological Pathology</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDR	ang. <i>Low-Dose-Rate Brachytherapy</i> – brachyterapia nisko dawkowa
LH	ang. <i>luteinizing hormone</i> – hormon luteinizujący
LHRH/	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
MAB	ang. <i>maximum androgen blockade</i> – maksymalna blokada antyandrogenowa
mCSPC	ang. <i>metastatic castration-sensitive prostate cancer</i> – rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację z przerzutami
mHNPC	ang. <i>metastatic hormone-naive prostate cancer</i> – przerzutowy, dotychczas nieleczonej hormonalnie rak gruczołu krokowego
mHSPC	ang. <i>metastatic hormone sensitive prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami
mpMRI	ang. <i>multiparametric-magnetic resonance imaging</i> – wieloparametrowy rezonans magnetyczny
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>Progression-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
P-gp	P-glikoproteina
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PI-RADS	ang. <i>Prostate Imaging Reporting and Data System</i> – punktowa skala oceny zmian w sterczu
PLND	ang. <i>pelvic lymph node dissection</i> – radykalna prostatektomia z limfadenektomią miedniczną
PoChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
rPFS	ang. <i>Radiographic Progression-Free Survival</i> – przeżycie wolne od progresji, oceniane na podstawie badania radiograficznego
RT	radioterapia
RTG	rentgenodiagnostyka
SEOM	ang. <i>The Spanish Society of Medical Oncology</i> – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SIOG	ang. <i>International Society of Geriatric Oncology</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
TK	tomografia komputerowa
TNM	ang. <i>Tumor, Lymph Nodes, Metastasis</i> – guz, węzły chłonne, przerzuty; klasyfikacja zaawansowania nowotworów
TRUS	ang. <i>transrectal ultrasonography</i> – ultrasonografia przezodbytnicza
TURP	ang. <i>transurethral resection of the prostate</i> – przezcewkowa resekcja stercza
USG	ultrasonografia
VMAT	ang. <i>volumetric-modulated arc therapy</i> – radioterapia techniką obrotową z modulacją intensywności dawki

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Populację docelową dla relugoliksu (REL) określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Orgovyx®* stanowią dorośli mężczyźni z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego (HSPC).

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z pierwotnie obwodowej strefy gruczołu krokowego. Jest najczęściej występującym nowotworem w populacji mężczyzn oraz najczęstszym spośród nowotworów męskich narządów moczowo-płciowych. Ponadto jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów (po raku płuca), spośród wszystkich nowotworów w populacji mężczyzn. W Polsce rak gruczołu krokowego stanowi ponad 19% wszystkich zachorowań i ponad 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn.

O zaawansowanym raku gruczołu krokowego mówimy wówczas, gdy rak prostaty rozprzestrzenił się poza narząd lub gdy stwierdza się nawrót po zastosowanym leczeniu. W przypadku **zaawansowanego** raka gruczołu krokowego wyszczególnia się trzy główne grupy:

- **miejscowo zaawansowany rak**, który rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne poza prostatą, ale nie na odległe części ciała;
- **rak z przerzutami**, który rozprzestrzenił się na bardziej odległe części ciała, takie jak kości lub płuca;
- **nawracający nowotwór**, w przypadku nawrotu po początkowym leczeniu, takim jak operacja lub radioterapia, co potwierdzono w badaniach krwi, badaniach obrazowych lub analizie próbek tkanek [Shore 2022].

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Rak gruczołu krokowego stanowi główny problem zdrowia publicznego na całym świecie i jest najpowszechniej występującym nowotworem u mężczyzn w ponad połowie krajów świata. Choroba powoduje znaczne obniżenie jakości życia, związane z obciążeniem fizycznym i psychicznym chorego i jego rodziny. Wielopłaszczyznowe problemy towarzyszące chorym na raka prostaty wpływają na postrzeganie przez chorego jakości życia.

Większość chorych z zaawansowanym rakiem prostaty doświadcza dobrej odpowiedzi na terapię ADT, jednakże odpowiedź ta nie jest trwała (zależy to od kilku czynników, głównie od agresywności raka prostaty). W pewnym momencie rak prostaty przestaje reagować na leczenie hormonalne i ulega progresji do raka prostaty opornego na kastrację (CRPC). Dlatego też lepszy wybór leków stosowanych do momentu zabiegu kastracji oraz ulepszenie sekwencji farmakologicznych w fazie wrażliwości na hormony mogą pomóc w opóźnieniu rozwoju CRPC.

Obecną drogę podania dostępnych agonistów LHRH oraz antagonistów GnRH¹ stanowią iniekcje o powolnym uwalnianiu, możliwe do wykonania tylko przez pracownika ochrony zdrowia w klinice lub

¹ LHRH (hormon uwalniający hormon luteinizujący) i GnRH (hormon uwalniający gonadoliberynę) stosowane są zamiennie

w trybie ambulatoryjnym. Wiąże się to z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, zwiększonym obciążeniem klinicznym i związanymi z tym kosztami opieki. ADT stosowana za pomocą iniekcji, w tym agoniści LHRH, mogą ponadto opóźnić powrót testosteronu do normalnego zakresu przez miesiące lub lata po zaprzestaniu leczenia. U części chorych kastracja utrzymuje się przez dłuższy okres czasu, co powoduje przedłużony wpływ na jakość życia, nawet gdy terapia nie jest już wymagana.

Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba na terapie doustne, które zapewnią chorym większą wygodę podania leku. Leki doustne mogą pomóc w ograniczeniu wizyt chorych w placówkach opieki zdrowotnej, a tym samym zmniejszyć obciążenie opieki zdrowotnej i powiązanych z tym problemem kosztów. Doustna droga podania leku może być również preferowana ze względu na szybki powrót testosteronu do stężenia w zakresie normy, a także u chorych w podeszłym wieku.

INTERWENCJA

Lek Orgovyx® zawiera substancję czynną relugoliks. Jest on stosowany do leczenia dorosłych chorych z zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego (prostaty), którzy reagują na leczenie hormonalne.

Relugoliks działa poprzez blokowanie jednego z etapów procesu, który ma na celu sygnalizowanie jądom, aby wytwarzały testosteron (męski hormon płciowy). Ponieważ testosteron może stymulować wzrost raka gruczołu krokowego, relugoliks zmniejsza jego poziom do bardzo niskiego i w ten sposób zapobiega wzrostowi i podziałowi komórek raka gruczołu krokowego.

Leczenie produktem leczniczym Orgovyx® należy rozpoczynać od dawki nasycającej 360 mg (trzy tabletki) w pierwszym dniu, a następnie podawać dawkę 120 mg (jedną tabletkę) raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia. Produkt leczniczy Orgovyx® stosuje się doustnie i można przyjmować go niezależnie od posiłków. Tabletki należy przyjmować, popijając niewielką ilością płynu, jeśli to konieczne. Należy je połykać w całości.

KOMPARATOR

Terapia hormonalna stanowi standard leczenia zaawansowanego raka stercza. Tym samym jako komparatory dla REL w analizowanym wskazaniu należy wskazać inne terapie ADT (agonistów/antagonistów LHRH) finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj.:

- **antagonista LHRH:** degarelik (DEG);
- **agonista LHRH:** leuprorelina (LEU), goserelina (GOS), tryptorelina (TRP).

Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawiono w rozdziale 5.1

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- obniżenie poziomu testosteronu;
- odpowiedź PSA;
- przeżycie całkowite (OS);
- poziom FSH i LH;
- przeżycie wolne od oporności na kastrację;
- regeneracja poziomu testosteronu;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Orgovyx® (relugoliks) stosowanego w leczeniu osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast Wytyczne AOTMiT określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Orgovyx® jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego [ChPL Orgovyx®].

O zaawansowanym raku gruczołu krokowego mówimy wówczas, gdy rak prostaty rozprzestrzeni się poza narząd lub gdy stwierdza się nawrót po zastosowanym leczeniu. W przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego wyszczególnia się trzy główne grupy:

- ⊗ miejscowo zaawansowany rak, który rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne poza prostatą, ale nie na odległe części ciała;
- ⊗ rak z przerzutami, który rozprzestrzenił się na bardziej odległe części ciała, takie jak kości lub płuca;
- ⊗ nawracający nowotwór, w przypadku nawrotu po początkowym leczeniu, takim jak operacja lub radioterapia, co potwierdzono w badaniach krwi, badaniach obrazowych lub analizie próbek tkanek [Shore 2022].

Należy podkreślić, że zarejestrowane wskazanie dla relugoliksu, nie jest ograniczone do specyficznej podgrupy chorych. W związku z tym punkt wyjścia do doprecyzowania populacji docelowej stanowić powinna charakterystyka populacji uczestniczącej w badaniu stanowiącym podstawę rejestracji tego leku w Unii Europejskiej. Kluczowym badaniem rejestracyjnym, było badanie randomizowane III fazy, *HERO*, w którym uczestniczyli chorzy na HSPC, którzy w opinii badacza wymagali co najmniej rocznej ciągłej terapii ADT, niebędący kandydatami do wykonania zabiegu chirurgicznego lub radioterapii zastosowanych z intencją wyleczenia. Chorzy musieli ponadto spełnić jedno z 3 głównych kryteriów włączenia:

- ⊗ biochemiczny lub kliniczny nawrót, po zastosowaniu pierwotnej miejscowej terapii zastosowanej z intencją wyleczenia, takiej jak operacja, radioterapia, krioterapia lub ultradźwięki wysokiej częstotliwości, i nie byli kandydatami do operacji ratunkowej; lub
- ⊗ nowo rozpoznany nowotwór hormonozależny z przerzutami; lub

- ⊕ nowotwór miejscowo zaawansowany w przypadku małego prawdopodobieństwa, wyleczenia przy zastosowaniu jako pierwszej interwencji zabiegu chirurgicznego lub radioterapii;

Populację docelową uczestniczącą w badaniu *HERO* zdefiniowano dodatkowo w oparciu o klasyfikację TNM w następujący sposób:

- ⊕ choroba miejscowa: T1/2, N0, M0, tj. choroba ograniczona do narządu;
- ⊕ choroba zaawansowana miejscowo: T3/4, NX, M0 lub T3/4, N1, M0 lub dowolny T, N1, M0, tj. choroba z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych;
- ⊕ choroba z przerzutami: dowolny T, dowolny N, M1, tj. obecność przerzutów odległych.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Orgovyx[®] (relugoliks) stosowanego w leczeniu osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego (HSPC).

Wnioskowane wskazanie jest zatem zgodne z zapisami ChPL Orgovyx[®].

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z pierwotnie obwodowej strefy gruczołu krokowego. Jest najczęściej występującym nowotworem w populacji mężczyzn oraz najczęstszym spośród nowotworów męskich narządów moczowo-płciowych. Wśród złośliwych postaci raka prostaty przeważa gruczolakorak. Stanowi ok. 95% przypadków i rozwija się z komórek gruczołowych prostaty. Do pozostałych rodzajów należą: mięsaki, raki drobnokomórkowe, guzy neuroendokryne (inne niż raki drobnokomórkowe), raki z nabłonka przejściowego odcinka sterczowego cewki. W przypadku gruczołu krokowego, często rozpoznawany jest także gruczolak stercza, zaliczany do nowotworów niezłośliwych [Wardecki 2022, Sikora-Kupis 2019, Raport HTAR-HTAA 2020].

Zaawansowanie raka gruczołu krokowego, podobnie jak w przypadku większości nowotworów litych, określa się w skali TNM, gdzie poszczególne oznaczenia określają zaawansowanie guza pierwotnego (T), obecność i rozległość przerzutów węzłowych (N) oraz obecność przerzutów odległych (M) [KRN 2022].

Poniższa tabela przedstawia uproszczoną klasyfikację TNM raka gruczołu krokowego.

Tabela 1.
Klasyfikacja TNM raka gruczołu krokowego

Stopień zaawansowania i definicja	
T – guz pierwotny	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego
T1	Guz niejawny klinicznie, nie stwierdzany na podstawie badania palpacyjnego i badań obrazowych
	T1a Guz wykryty na podstawie badania histopatologicznego w 5% lub mniej wyciętej tkanki stercza
	T1b Guz wykryty na podstawie badania histopatologicznego w >5% wyciętej tkanki stercza
	T1c Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej, wykonanej np. z powodu podwyższonego stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) w surowicy
T2	Guz ograniczony do stercza
	T2a Zajęcie połowy jednego płata lub mniej
	T2b Zajęcie więcej niż połowy jednego płata stercza, ale nie obu płatów
	T2c Zajęcie obydwu płatów stercza
T3	Guz naciekający poza torebkę stercza
	T3a Naciekanie pozatorebkowe (jedno lub obustronne) łącznie z mikroskopowym zajęciem szyi pęcherza moczowego
	T3b Naciekanie pęcherzyków nasiennych
T4	Guz nieruchomy lub naciekanie okolicznych tkanek innych niż pęcherzyki nasienne: zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, odbytnicy, mięśnia dźwigacza odbytu i /lub ściany miednicy
N – regionalne węzły	
NX	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
M – przerzuty odległe	
MX	Nie można ocenić przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe
	M1a Przerzut(y) w jednym lub wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
	M1b Przerzut(y) do kości
	M1c Przerzut(y) o innym umiejscowieniu

Źródło: opracowane na podstawie KRN 2022 i PTU 2019

Ocena zaawansowania raka gruczołu krokowego jest oparta na badaniu lekarskim i badaniach obrazowych. U chorych po radykalnym zabiegu operacyjnym możliwe jest określenie patologicznego stopnia zaawansowania (za pomocą badania mikroskopowego) i określa się go wówczas jako pTNM [KRN 2022].

Klasyfikację raka gruczołu krokowego można przeprowadzić w oparciu o klasyfikację Gleasona (skala od 2 do 10). Skala jest numeryczna, a wynik stanowi suma dwóch stopni

złośliwości dominujących w materiale pochodzącym z biopsji. Wynik poniżej 6 odpowiada niskiemu poziomowi złośliwości, 6-7 – umiarkowanej złośliwości, a powyżej 7 – wysokiej złośliwości [California Protons 2022, Wardecki 2022].

Poniższa tabela przedstawia szczegółową ocenę złośliwości raka gruczołu krokowego w skali Gleasona.

Tabela 2.
Rozpoznanie złośliwości raka gruczołu krokowego w skali Gleasona

Grupa ryzyka	Definicja
Niskie ryzyko Wynik Gleasona 2-5	Nowotwór we wczesnym stadium z mało prawdopodobnym wzrostem lub rozprzestrzenianiem się na inne tkanki lub narządy przez wiele lat. Wielu mężczyzn decyduje się na monitorowanie raka prostaty poprzez aktywny nadzór i regularne kontrole.
Średnie ryzyko Wynik Gleasona 6-7	Ta grupa obejmuje większość przypadków raka prostaty. Zwykle jest mało prawdopodobne, aby rak rozprzestrzenił się lub rozwinął przez kilka lat, ale leczenie może być zalecane na podstawie określenia stanu zdrowia, wieku i osobistych preferencji.
Wysokie ryzyko Wynik Gleasona 8-10	Bardziej zaawansowany guz z wysokim ryzykiem agresywnego rozprzestrzeniania się. Komórki rakowe mogą być również słabo zróżnicowane, co oznacza, że mogą znajdować się we wczesnym stadium, jeśli rak nie rozprzestrzenił się, ale prawdopodobnie w ciągu kilku lat. Raki z wynikiem 8 w skali Gleasona lub wyższym są uważane za agresywne, z tendencją do szybkiego postępu. Im bliżej maksymalnego wyniku 10, tym wyższy stopień złośliwości guza.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *California Protons 2022* i *EAU 2022*

Do oceny stopnia złośliwości nowotworu stosowana jest również skala ISUP, ograniczająca liczbę możliwych stopni do pięciu. Skala ISUP pozwala m.in. na spójną ocenę raka gruczołu krokowego i innych typów nowotworów oraz jednoznaczne rozróżnienie pomiędzy wynikiem w skali Gleasona 7(3+4) a 7(4+3) [EAU 2022].

Klasyfikację ISUP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Klasyfikacja ISUP

Grupa ryzyka	Grupa złośliwości wg ISUP	Skala Gleasona
Niskie ryzyko	Grupa 1	2-6
Korzystne umiarkowane ryzyko	Grupa 2	7 (3+4)
Niekorzystne umiarkowane ryzyko	Grupa 3	7 (4+3)
Wysokie ryzyko	Grupa 4	8 (4+4 lub 3+5 lub 5+3)
Bardzo wysokie ryzyko	Grupa 5	9-10 (4+5 lub 5+4 lub 5+5)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *EAU 2022* i *NCCN 2023*

Raki gruczołu krokowego w oparciu o najważniejsze czynniki rokownicze tj. stopień złośliwości wg skali Gleasona, stężenie PSA, stopień zaawansowania miejscowego, dzieli się na kategorie ryzyka, które przedstawione zostały w poniższej tabeli [KRN 2022].

Tabela 4.
Kategorie ryzyka raka gruczołu krokowego wg NCCN

Grupa ryzyka		Czynniki	
Bardzo niskie ryzyko		Wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ cT1c; ⊗ 1 grupa wg ISUP; ⊗ PSA <10 ng/ml; ⊗ zajęcie ≤2 biopłatów, w każdym ≤50% objętości; ⊗ gęstość PSA <0,15 ng/ml/g; 	
Niskie ryzyko		Wszystkie z poniższych, ale nie kwalifikuje się do bardzo niskiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ cT1-cT2a; ⊗ 1 grupa wg ISUP; ⊗ PSA <10 ng/ml; 	
Umiarkowane ryzyko	Korzystne	Wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak cech wysokiego ryzyka; ⊗ brak cech bardzo wysokiego ryzyka; ≥1 czynnik ryzyka z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ cT2b-cT2c lub; ⊗ 2 lub 3 grupa wg ISUP lub; ⊗ PSA 10-20 ng/ml; 	Wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 czynnik ryzyka; ⊗ 1 lub 2 grupa wg ISUP; ⊗ naciek raka wynoszący <50% objętości rdzeni (np. <6 z 12 rdzeni);
	Niekorzystne		≥1 czynnik z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 2 lub 3 czynniki ryzyka; ⊗ 3 grupa wg ISUP; ⊗ naciek raka wynoszący ≥50% objętości rdzeni (np. ≥6 z 12 rdzeni);
Wysokie ryzyko		Brak cech bardzo wysokiego ryzyka i dokładnie 1 czynnik z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ cT3a lub; ⊗ 4 lub 5 grupa wg ISUP lub; ⊗ PSA >20 ng/ml; 	
Bardzo wysokie ryzyko		≥1 czynnik ryzyka z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ cT3b-cT4; ⊗ 5 grupa wg ISUP; ⊗ 2 lub 3 czynniki wysokiego ryzyka; ⊗ >4 rdzenie z grupą wg ISUP 4 lub 5. 	

Źródło: opracowanie własne na podstawie KRN 2022 i NCCN 2023

Na podstawie definicji opracowanej przez NICE i NCCN można wyróżnić następujący podział raka gruczołu krokowego:

- ⊗ zlokalizowany:
 - T1, N0, M0;
 - T2, N0, M0;
- ⊗ lokalnie zaawansowany:
 - T3, NX, M0;

- T3, N1, M0;
- T4, NX, M0;
- T4, N1, M0;
- każdy T, N1, M0;
- ⊗ zaawansowany z możliwością wystąpienia przerzutów:
 - każdy T, każdy N, M1 [NICE 2021, NCCN 2023].

W przypadku raka gruczołu krokowego kolejnym etapem choroby może być rozwinięcie się oporności na leczenie hormonalne, określane mianem oporności na kastrację (CRPC). Obserwuje się postęp pomimo skutecznego blokowania syntezy męskich hormonów płciowych (stężenie testosteronu <50 ng/dl). Jest on głównie związany z produkcją testosteronu w obrębie nowotworu i pobudzeniem para i autokrynnym komórek nowotworowych raka gruczołu krokowego i/lub zmian molekularnych w obrębie receptora androgenowego (AR) [Żołnierek 2019].

3.3. Etiologia i patogeneza

Rak gruczołu krokowego jest złożoną chorobą, której etiologia i przebieg naturalny nie zostały do końca poznane [Sikora-Kupis 2019, PTU 2019, KRN 2022].

Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju raka prostaty należą:

- podeszły wiek – stanowi jeden z najistotniejszych czynników ryzyka, wykazano bowiem, że zachorowalność na raka gruczołu krokowego wzrasta wraz z wiekiem. Około 85% wszystkich przypadków stwierdza się u mężczyzn w wieku powyżej 65 r.ż. Rak prostaty występuje rzadko u mężczyzn poniżej 40 r.ż. (szacowana częstość występowania u osób w wieku poniżej 50 r.ż. to 0,1%). Średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 70 lat, natomiast mediana wieku zachorowania to 66 lat [KRN 2022, Raport HTAR-HTAA 2020, ACS 2020];
- czynniki genetyczne – ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego jest większe w przypadku rozpoznania choroby u krewnego 1. stopnia – w przypadku relacji ojciec-syn ryzyko wzrasta 2,5-krotnie, a w przypadku braci nawet 3- lub 4-krotnie. W sytuacji, gdy liczba krewnych ze stwierdzonym rakiem prostaty jest większa, to ryzyko zachorowania jest od 5 do 11 razy większe. Obecność genów predysponujących może odpowiadać za ok. 40% przypadków raka gruczołu krokowego u mężczyzn w wieku do 55 r.ż. Mutacja nawracająca w genie *HOXB13* jest istotnie powiązana ze zwiększonym

ryzykiem wystąpienia raka gruczołu krokowego i znacznie częściej występuje u mężczyzn z chorobą rodzinną. Nie istnieją dane dotyczące częstości występowania postaci dziedzicznej w Polsce, natomiast w krajach Europy Zachodniej jest szacowana na <10% [Wardecki 2022, Roberts 2018, PTU 2019, Raport HTAR-HTAA 2020, Szczeklik 2020];

- pochodzenie etniczne – w przypadku mężczyzn rasy czarnej ryzyko zachorowania i śmiertelność są wyższe niż u przedstawicieli rasy białej [PDQ 2022];
- czynniki środowiskowe, w tym:
 - dieta – nieprawidłowe nawyki żywieniowe takie jak dieta bogata w tłuszcze nasycone oraz tłuszcze pochodzenia zwierzęcego zwiększają prawdopodobieństwo zachorowania na raka gruczołu krokowego [PDQ 2022];
 - otyłość, niska aktywność fizyczna [Raport HTAR-HTAA 2020];
 - ekspozycja na substancje chemiczne – istnieją dowody na to, że narażenie na działanie substancji chemicznych (np. kadmu), może zwiększać ryzyko raka prostaty [ACS 2020];
 - palenie – chociaż związek między paleniem, a rakiem prostaty pozostaje niejasny, kilka badań wykazało, że palenie może zwiększać ryzyko progresji raka prostaty i zgonu [Jochems 2022];
- zapalenie gruczołu krokowego – niektóre badania sugerują, że zapalenie gruczołu krokowego może być związane ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty [ACS 2020].

Obecnie brak jest dowodów naukowych pozwalających powiązać stosowanie jakichkolwiek środków zapobiegawczych ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia nowotworu gruczołu krokowego [PTU 2019].

3.4. Rozpoznawanie

W przypadku raka gruczołu krokowego początek choroby jest bezobjawowy lub skąpoobjawowy. Mimo, że choroba w populacji męskiej występuje często, ogólnopopulacyjne badania przesiewowe, mające na celu wykrycie nowotworu nie są zalecane przez większość towarzystw naukowych, w tym przez Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU). Ze względu na brak jednoznacznego potwierdzenia wpływu na obniżenie ryzyka zgonu jako następstwo raka prostaty oraz w związku z „niepotrzebnym” wykrywaniem raków nieistotnych klinicznie, czyli takich, które nigdy nie byłyby przyczyną powikłań lub zgonów, zasadność prowadzenia badań przesiewowych budzi wątpliwości. Jednocześnie zalecane jest informowanie mężczyzn o możliwości oznaczenia stężenia PSA [KRN 2022, PTU 2019].

Działania mające na celu wczesne wykrycie raka gruczołu krokowego powinny być zindywidualizowane i skierowane do mężczyzn posiadających ugruntowaną wiedzę medyczną na temat choroby, w dobrym stanie ogólnym oraz z oczekiwaną długością życia powyżej 10 lat i równocześnie do 15 lat. W przypadku osób o oczekiwanej długości życia poniżej 15 lat, mało prawdopodobne jest, że odniosą one korzyść z udziału w badaniach przesiewowych [KRN 2022, PTU 2019].

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego przeprowadza się w oparciu o:

- **badanie palcem przez odbytnicę (DRE)**, to pierwsze badanie wykonywane w przypadku podejrzenia raka prostaty, pozwalające na ocenę przylegającej do przedniej ściany odbytnicy tylnej części gruczołu, gdzie umiejscawia się większość raków. Badanie to cechuje się ograniczoną wartością diagnostyczną, w dużej mierze zależną od doświadczenia lekarza prowadzącego badanie i pozwala na wykrycie zmian o objętości >0,2 ml;
- **badania laboratoryjne** – oznaczenie stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) – prawidłowa wartość stężenia PSA w surowicy mieści się w zakresie od 0 do 4 ng/ml. Podwyższone stężenie PSA może wskazywać na występowanie nowotworu. Istotnym jest jednak fakt, iż u około 25% chorych, z podwyższonym stężeniem PSA nie występuje rak, natomiast około 20% chorych ze stężeniem PSA mieszczącym się w granicach normy ma potwierdzonego raka gruczołu krokowego [KRN 2022]. W przypadku raka gruczołu krokowego stwierdza się podwyższone stężenie PSA we krwi (w 83% przypadków ≥ 4 ng/ml) i podwyższony odsetek wolnego PSA (w 95% przypadków $\geq 25\%$ całkowitego PSA) [Szczeklik 2020];
- badania obrazowe, takie jak:
 - **ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS)** – ocenę przeprowadza się w oparciu o wyniki badań histopatologicznych materiału uzyskanego podczas biopsji przezodbytniczej stercza wykonanej pod kontrolą TRUS, która jest najczęściej wykonywanym badaniem obrazowym gruczołu krokowego. TRUS umożliwia uwidocznienie granic i struktury wewnętrznej gruczołu krokowego. Hipoechogeniczne ognisko lub ogniska w strefie obwodowej są charakterystyczne dla raka, jednak nie we wszystkich przypadkach są możliwe do uwidocznienia. TRUS stosuje się głównie w celu identyfikacji zmian podejrzanych o charakter nowotworowy i poprawy precyzji biopsji [Szczeklik 2020];
 - **rezonans magnetyczny** – jest to najbardziej czułe badanie obrazujące gruczoł krokowy. Optymalną metodą jest obrazowanie przy użyciu cewki doodbytniczej

aparatem o indukcji pola magnetycznego 1,5T lub aparatem 3T z zastosowaniem cewek zewnętrznych. Według wytycznych ESMO z 2020 roku w celu rozpoznania raka prostaty można wykonać wieloparametrowy rezonans magnetyczny (mpMRI) poprzedzający biopsję prostaty;

- **tomografia komputerowa** – za jej pomocą można wykryć przerzuty do węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe, jednak ogólnie TK nie ma zbyt dużego znaczenia dla oceny miejscowego zaawansowania raka gruczołu krokowego;
- **scyntygrafia układu kostnego** – u chorych na raka gruczołu krokowego prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do układu kostnego jest duże, w związku z tym scyntygrafia układu kostnego jest często wykonywanym badaniem. Badanie charakteryzuje się stosunkowo wysoką czułością, lecz jest mało specyficzne dla raka. Za pomocą scyntygrafii układu kostnego oprócz zlokalizowania przerzutów nowotworowych złośliwych, możliwe jest również procesów zapalnych i pourazowych oraz zmian zwyrodnieniowych. Jest wskazane u chorych z grupy wysokiego ryzyka oraz przy obecności dolegliwości, które sugerują przerzuty do kości. W przypadku pozostałych chorych badanie to jest nieuzasadnione. Ryzyko wykrycia bezobjawowych przerzutów kostnych u chorych na wczesnego raka stercza, ze stężeniem PSA <10 ng/ml wynosi <1%, a w przypadku stężenia PSA pomiędzy 10 i 50 ng/ml wynosi 10%;
- **standardowa pozytonowa tomografia emisyjna (PET)** z wykorzystaniem 18F-fluorodeoksyglukozy – u większości chorych na raka stercza PET ma ograniczoną wartość diagnostyczną, z powodu niskiej aktywności metabolicznej komórek nowotworu. Znacznikiem charakteryzującym się wyższą czułością i swoistością dla raka gruczołu krokowego jest cholina (znakowana węglem-11 lub fluorem-18);
- **badanie histopatologiczne** (mikroskopowe) materiału uzyskanego poprzez biopsję (nakłucie igłą chorej tkanki) – stanowi podstawę rozpoznania raka gruczołu krokowego. Wykonanie celowanej oraz systematycznej biopsji stercza jest uzasadnione w przypadku pozytywnego wyniku mpMRI (tzn. wynik w skali PI-RADS ≥ 3 , natomiast w przypadku negatywnego wyniku mpMRI (tzn. wynik w skali PI-RADS ≤ 2) oraz u chorych z niskim ryzykiem wystąpienia raka stercza możliwe jest odstąpienie od wykonywania biopsji, jednak wyłącznie za zgodą i po dokładnej i wnikliwej rozmowie z chorym;
- **badanie mikroskopowe materiału uzyskanego drogą przeciewkowej resekcji stercza (TURP)** – wykonywane zwykle w sytuacji trudności w oddawaniu moczu na tle przeszkody podpęcherzowej, jednak ogólnie rozpoznanie raka gruczołu krokowego za

pomocą tej metody wykonywane jest sporadycznie [PTU 2019, KRN 2022, ESMO 2020].

Podstawą do ustalenia rozpoznania jest wynik badania cytologicznego lub histologicznego. Za złoty standard uznaje się badanie histologiczne wycinków pobranych metodą biopsji gruboigłowej pod kontrolą TRUS. Aby zwiększyć prawdopodobieństwo znalezienia komórek nowotworowych i ustalenia stopnia złośliwości należy pobrać ≥ 10 wycinków ze strefy obwodowej oraz podejrzanych zmian. Dzięki badaniu histologicznemu możliwa jest także ocena złośliwości wg Gleasona. W stadium bezobjawowym najczęstszym wskazaniem do badania mikroskopowego jest podwyższone stężenie PSA w surowicy, a czasem wynik badania palcem przez odbytnicę [Szczeklik 2020]. U mężczyzn, u których występują objawy kliniczne decyzja dotycząca wykonania biopsji stercza powinna być podjęta w oparciu o wyniki testu PSA i badania przezodbytniczego [PTU 2019].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Rak gruczołu krokowego w 70% przypadków powstaje w obwodowej części gruczołu krokowego, często wielogniskowo. We wczesnych stadiach rozwoju, które mogą trwać wiele lat, zazwyczaj nowotwór jest ograniczony do narządu, nie dając objawów klinicznych. U części chorych mogą wystąpić jednak dolegliwości ze strony układu moczowego. Należy zwrócić uwagę, że obecnie rak prostaty rozpoznawany jest przeważnie w stadium bezobjawowym, w oparciu o podwyższone wartości PSA lub w związku z wystąpieniem objawów łagodnego przerostu gruczołu krokowego takich jak trudności z oddawaniem moczu, w tym trudności w opróżnieniu pęcherza lub częstomocz. W przypadku rozwoju nowotworu w centralnej części gruczołu zwykle nie występują objawy lub chorzy odczuwają jedynie dolegliwości typowe dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, nagłace parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W przypadku zaawansowanego stadium choroby możliwe jest wystąpienie objawów związanych z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny) [KRN 2022, Wardecki 2022, PTU 2019, Szczeklik 2020].

W fazie choroby inwazyjnej dochodzi do naciekania sąsiadujących tkanek i narządów przez nowotwór, który szerzy się wzdłuż przestrzeni okołonерwowych. Przerzuty powstają drogą

naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu. W przypadku nowotworów zaawansowanych miejscowo mogą wystąpić objawy związane z zajęciem sąsiednich narządów, takie jak bóle w okolicy podbrzusza lub zaburzenia oddawania moczu i stolca. Zajęcie węzłów chłonnych może z kolei prowadzić do (zwykle jednostronnego) obrzęku kończyny dolnej i/lub genitaliów. W odróżnieniu od większości nowotworów, rak gruczołu krokowego charakteryzuje się obecnością przerzutów osteosklerotycznych, czyli zwiększających gęstość tkanki kostnej w obrębie przerzutu [KRN 2022, PTU 2019].

U chorych z rakiem gruczołu krokowego w wieku powyżej 65 r.ż. do najczęstszych współistniejących chorób należą: nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, niedokrwistość, zapalenie stawów, przewlekła choroba nerek, depresja, przewlekła obturacyjna choroba płuc i niewydolność serca. Natomiast w przypadku chorych >65 lat chorobami współistniejącymi najczęściej są: nadciśnienie, hiperlipidemia, choroba niedokrwienna serca, niedokrwistość, cukrzyca, zapalenie stawów, przewlekła choroba nerek, zaćma, niewydolność serca i przewlekła obturacyjna choroba płuc [ASCO 2018]. U ponad 65% mężczyzn z rakiem prostaty występują choroby współistniejące, takie jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), bóle grzbietu, zaburzenia rdzeni korzeniowych i splotów nerwowych oraz inne choroby górnych dróg oddechowych [Han 2018].

Związek raka prostaty, zaburzeń metabolicznych i chorób układu krążenia jest złożony. Może istnieć bezpośredni związek między powszechnymi czynnikami ryzyka zarówno chorób sercowo-naczyniowych, jak i raka prostaty, takimi jak zmiany metaboliczne, które mogą prowadzić do zaawansowanego raka prostaty i/lub chorób sercowo-naczyniowych [Di Francesco 2019].

Przebieg naturalny

Rak prostaty charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem od postaci łagodnych do bardzo ciężkich [Wardecki 2022]. W historii naturalnej raka prostaty można wyróżnić kilka etapów:

- stadium 1 – rak występujący tylko w gruczole krokowym i niemożliwy do wykrycia w badaniu obrazowym i fizykalnym DRE;

- stadium 2 – rak nierozprzestrzeniający się poza prostatę, ale z komórkami o wyższym wyniku w skali Gleasona i istniejącym prawdopodobieństwie, że będą one rosły w przyspieszonym tempie;
- stadium 3 – rak rozprzestrzeniony poza zewnętrzną warstwę gruczołu krokowego z możliwością rozprzestrzenienia się do pęcherzyków nasiennych. Guz nie nacieka pęcherz, odbytnicę, węzły chłonne i inne odległe narządy;
- stadium 4 – rak rozprzestrzeniony poza pęcherzyki nasienne do pobliskich tkanek i narządów m.in. pęcherz, odbytnica, węzły chłonne, kości [California Protons 2022].

Od przebiegu i zaawansowania raka prostaty uzależnia się wybór metody leczenia.

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Rokowanie w odniesieniu do przeżywalności w przypadku raka gruczołu krokowego zależy od stopnia zaawansowania choroby i zastosowanego leczenia [Wardecki 2022]. Odsetek przeżyć 5-letnich w przypadku chorych po leczeniu radykalnym wynosi 70-85% chorych, natomiast 10 lat przeżywa 50-75% chorych. W przypadku chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego progresja choroby stwierdzana jest w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, zwykle po 18-36 miesiącach. Przeżycie wśród chorych z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczonych zachowawczo wynosi średnio 4,5 roku, natomiast przeżycie w przypadku chorych z postacią rozsianą wynosi 3-5 lat lub dłużej [Szczeklik 2020]. Na rokowanie mają także wpływ czynniki zależne od chorego lub od nowotworu. Do czynników zależnych od chorego zalicza się wiek i ogólny stan zdrowia mężczyzny. Czynnikiem zależnym od nowotworu, który istotnie wpływa na rokowanie dotyczące przeżycia to przede wszystkim tempo wzrostu stężenia PSA w czasie roku poprzedzającego rozpoznanie. Szybki i znaczny wzrost stężenia wiąże się ze zwiększoną umieralnością na raka gruczołu krokowego [Crook 2013].

Powikłania związane z rakiem gruczołu krokowego obejmują:

- zatrzymanie moczu lub utrudnienie odpływu – stanowi wskazanie do TURP, a w przypadku braku takiej możliwości, do wytworzenia moczowej przetoki nadłonowej;
- nietrzymanie moczu;
- zespół ucisku rdzenia kręgowego w wyniku złamań patologicznych kręgow oraz inne powikłania kostne spowodowane przerzutami;
- cytopenia – najczęściej jest objawem dużego zaawansowania nowotworu z masywnym zajęciem kości (czasem jatrogenne spowodowana popromiennymi

zmianami w szpiku kostnym), niedokrwistość ma zazwyczaj charakter normochromiczny i normocytowy;

- miejscowe naciekanie zmian przerzutowych poza obręb kości – występuje stosunkowo często, prowadząc do ubytków neurologicznych i bólu neuropatycznego oraz do powstania wyczuwalnych palpacyjnie zmian np. w obrębie żebra. W celu możliwości przyniesienia poprawy klinicznej stosuje się paliatywne napromienianie;
- zaburzenia krzepnięcia – zespół rozlanego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC) oraz nasilona fibrynoliza w wyniku zwiększonej ilości aktywatora plazminogenu w osoczu i uwalniania plazminy ze zmienionego stercza;
- zaburzenia czynności układu moczowego, trawiennego oraz seksualne, w tym zaburzenia erekcji, wynikające ze stosowanego leczenia podjętego w wyniku postawienia „nadmiarowej” diagnozy – wiele lat po zakończeniu leczenia u znacznego odsetka mężczyzn nadal utrzymuje się istotne pogorszenie w jednej lub wielu domenach czynnościowych: funkcji seksualnych, czynności układu moczowego (nietrzymanie moczu) i czynności jelit [Szczeklik 2020, Carlsson 2020].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Kontrolowanie postępów choroby polega w dużej mierze na ocenie stężenia PSA i jego zmian w czasie. Wartości wskazujące na możliwe nasilenie choroby powinny być wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki obrazowej bądź biopsji [KRN 2022, EMA EPAR 2022].

Chorzy poddawani hormonoterapii wymagają ścisłej obserwacji w celu wykrycia ewentualnej progresji choroby. Wytyczne PTU zalecają by chorzy zostali poddani ocenie po 3-6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Natomiast badania kontrolne należy przeprowadzać co 2-3 mies. Obejmują one:

- badania podmiotowe i przedmiotowe (w tym badanie palcem przez odbytnicę, zbieranie wywiadu w kierunku ewentualnego występowania objawów ucisku na rdzeń kręgowy);
- oznaczenie stężenia PSA i testosteronu;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia kreatyniny w surowicy;
- morfologię krwi;
- badanie scyntygraficzne kośćca – chorzy poddani długotrwałej hormonoterapii powinni być regularnie poddawani ocenie gęstości mineralnej kości;
- RTG klatki piersiowej (w przypadku wskazań indywidualnych);

- USG jamy brzusznej (w przypadku wskazań indywidualnych);
- monitorowanie pod kątem ryzyka wystąpienia chorób metabolicznych i chorób układu krążenia;
- obserwacja ukierunkowana na działania niepożądane wynikające ze stosowanej terapii [PTU 2019, Szczeklik 2020, KRN 2022].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego jest najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn. W Polsce rak gruczołu krokowego stanowi ponad 19% wszystkich zachorowań i ponad 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn [AOTMiT 2019].

W 2019 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności osiągnął wartość 48,9/100 000 (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 17 638 przypadków), a współczynnik umieralności wynosił 13,8/100 000 (5 618 zgonów – 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn). Rak gruczołu krokowego rozpoznaje się głównie u mężczyzn powyżej 50. r.ż. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie [Szczeklik 2020, NIO 2019].

Dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że w czasie ostatnich 10 lat (lata 2009-2019) liczba zgonów z powodu raka gruczołu krokowego w populacji dorosłych wyniosła ponad 51 000 mężczyzn. Według prognoz liczba zachorowań w roku 2024 wyniesie 27 375 chorych mężczyzn, a liczba zgonów – 6 463. Obecnie wskazuje się, że wzrost liczby zachorowań wynika głównie z dwóch czynników, tj. postępującego procesu starzenia się społeczeństwa oraz poprawy diagnostyki [KRN 2022, NIO 2019, AOTMiT 2019]. Zwiększona popularność badań oznaczających stężenie PSA w surowicy sprawia, że wykrywalność raka prostaty systematycznie rośnie. Zapadalność rośnie w tempie o około 2,5% rocznie, choć tempo wzrostu umieralności jest mniejsze, prawdopodobnie dzięki wykrywaniu nowotworu w stadium bezobjawowym oraz coraz skuteczniejszym metodom leczenia [EMA EPAR 2022, PDQ 2022]. Szacowane prawdopodobieństwo zachorowania na raka gruczołu krokowego wynosi 11,6%, natomiast szacowane ryzyko zgonu z jego powodu to 2,4% [PDQ 2022].

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia, liczba nowych przypadków zachorowań na raka stercza w Polsce będzie systematycznie wzrastać – w 2030 roku może osiągnąć liczbę 19 060, a w 2040 roku – 20 631 przypadków. Przewiduje się, że również liczba zgonów będzie

wykazywać tendencję wzrostową – w 2030 roku prognozuje się 7 905 zgonów, a w 2040 roku – 9 897 zgonów. Największa zapadalność i śmiertelność będzie obserwowana wśród chorych w wieku ≥ 70 r.ż. [AOTMiT 2019].

W odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.423.0.12.2023.12.MR z dnia 06 lipca 2023 r., w *Analizie problemu decyzyjnego* (APD) przedstawiono wskaźniki epidemiologiczne dla raka gruczołu krokowego w oparciu o dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów. Nie odnaleziono informacji dotyczących wskaźników epidemiologicznych dla populacji ograniczonej do zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego, dlatego szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część raportu dla produktu leczniczego Orgovyx®.

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Orgovyx®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

Obciążenie chorobą

Rak gruczołu krokowego w istotny sposób przyczynia się do obniżenia jakości życia osoby chorej, powodując obciążenia fizyczne i psychiczne zarówno u samego chorego, jak i najbliższych mu osób, a także może ponadto wpłynąć na relacje z ludźmi czy pracę. W związku z tym istotne jest zapewnienie opieki całościowej, na którą składa się zarówno terapia ukierunkowana na nowotwór, jak również wsparcie psychologiczne. Istotne jest także poznanie preferencji chorego co do metody leczenia. Istotne jest także poznanie preferencji chorego co do metody leczenia i w miarę możliwości uwzględnienie ich w trakcie przygotowywania optymalnej dla konkretnej osoby opcji terapeutycznej. Wielu chorych wymaga profesjonalnego wsparcia w czasie rozpoznania i leczenia raka gruczołu krokowego [PTU 2019].

Rak gruczołu krokowego przyczynia się do zaburzenia funkcji układu moczowo-płciowego, wpływając m.in. na częstość oddawania moczu i zaburzenia erekcji. Dysfunkcja seksualna jest powszechna u chorych z rakiem prostaty, a znaczna część z nich uważa, że ich obniżona sprawność seksualna jest problemem. Ze względu na intymny i krępujący charakter, problemy te mają istotny wpływ na pogorszenie stanu psychicznego chorego, co może doprowadzić nawet do rozwoju zaburzeń depresyjnych [Zaręba 2016, Downing 2019].

Towarzyszące nowotworowi zmęczenie fizyczne i ból powodują postępujące wycofywanie się społeczne chorych. Podjęte leczenie wiąże się z koniecznością regularnego wykonywania

badań, hospitalizacji, czy – w przypadku rodzin sprawujących opiekę nad chorym – przeorganizowania życia osobistego i zawodowego, co wpływa na obniżenie zarówno jakości życia, jak i statusu ekonomicznego osoby chorej oraz jej najbliższych [Skiba 2015].

Na subiektywną ocenę jakości życia dokonywaną przez chorego ma także wpływ obciążenie terapią, szczególnie jeżeli chodzi o działania niepożądane wynikające ze stosowanego leczenia, a także występowanie chorób współistniejących z rakiem gruczołu krokowego [Van Poppel 2020, Kokorovic 2021]. W miarę progresji raka prostaty do bardziej zaawansowanych stadiów (tj. stadium III i IV) i nasilenia objawów, chorzy zgłaszają obniżoną (gorszą) jakość życia [Downing 2019].

Ekonomiczne obciążenie chorobą jest potęgowane przez długotrwałe leczenie wynikające z wcześniejszej identyfikacji choroby (np. za dużo testów PSA) [Smith-Palmer 2019]. Inne istotne elementy związane z obciążeniem ekonomicznym obejmują koszty pośrednie związane ze zmniejszoną produktywnością i straconym czasem pracy zarówno chorych jak ich opiekunów [Skiba 2015]. Koszty dostępu do opieki medycznej mogą być obciążeniem dla chorego z rakiem prostaty i mogą wpływać na jego jakość życia oraz codzienne funkcjonowanie. Jest to powszechnie określane jako toksyczność finansowa, obszar coraz częściej rozpoznawany w onkologii, ale słabo zbadany w raku prostaty [Imber 2020].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego (HSPC) przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na zaawansowanego HSPC. Populacja docelowa nie jest ograniczona do jednej specyficznej podgrupy, obejmuje bowiem kilka podgrup chorych.

O zaawansowanym raku gruczołu krokowego mówimy wówczas, gdy nowotwór rozprzestrzeni się poza narząd lub gdy stwierdza się nawrót po zastosowanym leczeniu.

W przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego wyszczególnia się trzy główne grupy:

- ⊗ **miejscowo zaawansowany rak**, który rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne poza prostatą, ale nie na odległe części ciała;
- ⊗ **rak z przerzutami**, który rozprzestrzenił się na bardziej odległe części ciała, takie jak kości lub płuca;
- ⊗ **nawracający nowotwór, w przypadku nawrotu po początkowym leczeniu**, takim jak operacja lub radioterapia, co potwierdzono w badaniach krwi, badaniach obrazowych lub analizie próbek tkanek [Shore 2022].

Z kolei w kluczowym badaniu rejestracyjnym, uczestniczyli chorzy na HSPC, którzy w opinii badacza wymagali co najmniej rocznej ciągłej terapii ADT, nie byli kandydatami do wykonania zabiegu chirurgicznego lub radioterapii zastosowanych z intencją wyleczenia oraz musieli spełnić jedno z 3 głównych kryteriów włączenia:

- ⊗ biochemiczny lub kliniczny nawrót, po zastosowaniu pierwotnej miejscowej terapii zastosowanej z intencją wyleczenia, takiej jak operacja, radioterapia, krioterapia lub ultradźwięki wysokiej częstotliwości (HIFU), i nie byli kandydatami do operacji ratunkowej; lub
- ⊗ nowo rozpoznany nowotwór hormonozależny z przerzutami; lub
- ⊗ nowotwór miejscowo zaawansowany w przypadku małego prawdopodobieństwa wyleczenia przy zastosowaniu jako pierwszej interwencji zabiegu chirurgicznego lub radioterapii.

Mając na uwadze złożoność populacji docelowej, definicję zaawansowanej postaci raka gruczołu krokowego oraz populację włączoną do badania *HERO*, w ramach opisu, w niniejszym rozdziale zaprezentowane zostaną wytyczne kliniczne dla populacji jak najbardziej zbliżonej do wnioskowanej. Uwzględnione zostaną 3 główne grupy zdefiniowane dodatkowo w oparciu o klasyfikację TNM w następujący sposób:

- ⊗ choroba miejscowa: T1/2, N0, M0, tj. choroba ograniczona do narządu, z nawrotem po początkowym leczeniu;
- ⊗ choroba zaawansowana miejscowo: T3/4, NX, M0 lub T3/4, N1, M0 lub dowolny T, N1, M0, tj. choroba z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych;
- ⊗ choroba z przerzutami: dowolny T, dowolny N, M1, tj. obecność przerzutów odległych, nowo rozpoznana (I linia leczenia).

Ze względu na specyficzne kryteria klasyfikacji chorych jako nadrzędne traktowano wytyczne kliniczne opisujące sposób postępowania u chorych na zaawansowaną postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego, w tym chorych z chorobą ograniczoną do narządu z nawrotem po terapii miejscowej, z chorobą miejscowo zaawansowaną oraz z noworozpoznaną chorobą przerzutową. W przypadku braku informacji dla wskazanych podgrup, wytyczne zostały przedstawione dla szerszej populacji (zaawansowany HSPC).

W celu uwzględnienia najnowszych doniesień naukowych w niniejszej analizie uwzględniono jedynie dokumenty opublikowane nie później niż w 2018² roku. W opisie wytycznych uwzględniono najnowsze dokumenty.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 10 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez Polskie Towarzystwo Urologiczne opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
NCCN	2023	Leczenie raka gruczołu krokowego
AHS	2023	Leczenie zaawansowanego/przerzutowego raka gruczołu krokowego
	2022	Leczenie miejscowego raka gruczołu krokowego
EAU*	2023	Leczenie raka gruczołu krokowego
SEOM	2022	Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego
ASCO	2023	Wstępne leczenie hormonalne zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka gruczołu krokowego niepoddanego uprzednio kastracji
	2018	Leczenie raka gruczołu krokowego ograniczonego do gruczołu krokowego

² W przypadku gdy dana organizacja wydała kilka aktualizacji wytycznych przedstawiano wyłącznie wytyczne opublikowane w najnowszym dokumencie

³ AUA, ang. *American Urological Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne; EAU – ang. *European Association of Urology* – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne, ESMO – ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne, ASCO, ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, SEOM – ang. *The Spanish Society of Medical Oncology* – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
AUA	2023	Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego
NICE	2021	Postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego
ESMO	2023 i 2020	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz obserwacji w zakresie raka gruczołu krokowego
PTU	2019	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie raka gruczołu krokowego

*wytyczne EAU zostały opracowane przy współpracy z organizacjami ESUR (ang. *European Society of Urogenital Radiology* – Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej), EANM (ang. *European Association of Nuclear Medicine* – Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej), ESTRO (ang. *European Society for Radiotherapy and Oncology* – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii) i SIOG (ang. *International Society of Geriatric Oncology*) Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej

Postępowanie terapeutyczne u chorych z rakiem gruczołu krokowego może zależeć od czynników takich jak wiek chorego, obecność chorób współistniejących, przewidywany czas przeżycia chorego, jego preferencji oraz kategorii ryzyka.

Rak gruczołu krokowego ograniczony do narządu (T1/2, N0, M0)

W pierwszej kolejności poszukiwano wytycznych dotyczących leczenia chorych na raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu, w przypadku wystąpienia progresji lub nawrotu po zastosowaniu pierwotnej miejscowej terapii zastosowanej z intencją wyleczenia (operacja, radioterapia, krioterapia lub HIFU).

Najnowsze wytyczne opublikowane przez NCCN (wersja 2.2023) zalecają zastosowanie:

- **ADT ± radioterapia z pól zewnętrznych (EBRT)** u chorych:
 - bardzo niskiego ryzyka z przewidywaną długością życia >20 lat oraz niskiego ryzyka z przewidywaną długością życia ≥10 lat po radykalnej prostatektomii jeśli stwierdzono wystąpienie niekorzystnych cech (tj. dodatni margines(y), zajęcie pęcherzyków nasiennych, naciekanie pozatorebkowe lub wykrywalny PSA);
 - korzystnie i niekorzystnie umiarkowanego ryzyka z przewidywaną długością życia >10 lat po radykalnej prostatektomii z limfadenektomią miedniczną (PLND, wycięcie węzłów chłonnych miedniczych) jeśli stwierdzono wystąpienie niekorzystnych cech lub przerzuty do węzłów chłonnych;

- wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka jako terapię uzupełniającą po radykalnej prostatektomii z PLND jeśli stwierdzono wystąpienie niekorzystnych cech lub przerzuty do węzłów chłonnych.

Wytyczne EAU z 2023 roku u chorych z chorobą wysokiego ryzyka rekomendują zastosowanie radykalnej prostatektomii, rozszerzonego PLND oraz ADT w skojarzeniu z radioterapią (IMRT/VMAT + IGRT) lub ADT w skojarzeniu z RT z brachyterapią wzmacniającą. ADT w monoterapii zaleca się jedynie u specjalnie wyselekcjonowanych chorych.

Polskie wytyczne opublikowane przez PTU zalecają następujące postępowanie terapeutyczne:

- **leczenie chirurgiczne:**
 - radykalna prostatektomia u chorych z szacowaną długością życia >10 lat;
 - radykalna prostatektomia + PLND;
- radioterapia (EBRT):
 - **ADT + EBRT;**
 - **ADT + EBRT + brachyterapia;**
- **ADT w monoterapii** u chorych bezobjawowych [PTU 2019].

Pozostałe zagraniczne wytyczne wskazują na możliwość zastosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii w skojarzeniu z ADT lub ADT w monoterapii (u wybranych chorych, np. chorych, którzy odmawiają lub nie kwalifikują się do leczenia miejscowego).

Zaawansowany rak gruczołu krokowego (T3/4, NX, M0 lub dowolny T, N1, M0)

W pierwszej kolejności poszukiwano wytycznych dotyczących leczenia chorych na raka gruczołu krokowego z chorobą zaawansowaną miejscowo⁴, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z progresją lub nawrotem po zastosowaniu pierwotnej miejscowej terapii zastosowanej z intencją wyleczenia lub chorych, którzy nie byli kandydatami do wykonania zabiegu chirurgicznego lub radioterapii zastosowanych z intencją wyleczenia.

Najnowsze wytyczne opublikowane przez NCCN (wersja 2.2023) zalecają zastosowanie:

⁴ Chorzy na raka gruczołu krokowego z zajęciem węzłów chłonnych (cecha N1) lub z guzem naciekającym poza torebkę stercza / guzem nieruchomym lub naciekającym okoliczne tkanki, gdy nie można ocenić węzłów chłonnych (T3/4 i NX)

- w przypadku terapii początkowej:
 - **ADT + EBRT**;
 - **ADT + EBRT + ABI**;
 - **ADT ± ABI** – należy rozważyć stosowanie przez łącznie przez 2 lata u chorych z chorobą N1, którzy otrzymali leczenie radioterapią;
 - **radykalna prostatektomia + PLND**;
- w przypadku terapii uzupełniającej po radykalnej prostatektomii z PLND:
 - **ADT ± EBRT** lub **obserwacja** z rozważeniem wcześniejszej radioterapii w przypadku wykrywalnego i rosnącego PSA lub PSA >0,1 ng/ml u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych lub u chorych z obecnością niekorzystnych cech i brakiem przerzutów do węzłów chłonnych;
- w przypadku utrzymywania się/nawrotu PSA po radykalnej prostatektomii:
 - **ADT + EBRT** lub **obserwacja** u chorych bez odległych przerzutów i bez nawrotu zlokalizowanego w obrębie miednicy;
 - **ADT + EBRT + ABI** u chorych z nawrotem miejscowym (w okolicy miednicy);
- w przypadku nawrotu po radioterapii:
 - **monoterapia ADT**;
 - obserwacja;
 - radykalna prostatektomia + PLND;
 - brachyterapia;
 - krioterapia;
 - HIFU.

Wytyczne EAU w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej zalecają:

- radykalną prostatektomię jako część terapii multimedialnej;
- rozszerzone PLND (przed radykalną prostatektomią);
- radioterapię:
 - **ADT w skojarzeniu z IMRT/VMAT + IGRT**;
 - **ADT w skojarzeniu z IMRT/VMAT + IGRT z brachyterapią wzmacniającą** – u chorych z dobrą czynnością układu moczowego;
 - **długoterminową ADT** przez co najmniej 2 lata w połączeniu z RT;
 - **długoterminową ADT** w połączeniu z **ABI**, oferując **IMRT/VMAT + IGRT** na prostatę i miednicę – u chorych M0 z cN1 lub >2 czynnikami wysokiego ryzyka (cT3-4, Gleason >8 lub PSA >40 ng/ml);

- chorym z chorobą pN1 po rozszerzonym wycięciu węzłów chłonnych można zaproponować:
 - adiuwantową ADT;
 - adiuwantową ADT z dodatkowym IMRT/VMAT + IGRT;
 - obserwację.

Polskie wytyczne opublikowane przez PTU zalecają:

- leczenie chirurgiczne – radykalna prostatektomia + PLND (tylko u wybranych chorych);
- **ADT + radioterapia – w przypadku leczenia uzupełniającego po radykalnej prostatektomii u chorych pN+ a także u chorych z utrzymującym się niezerowym poziomem PSA po prostatektomii radykalnej;**
- **ADT w monoterapii** – u bezobjawowych i objawowych chorych, którzy m.in. nie chcą się poddać radykalnemu leczeniu miejscowemu [PTU 2019].

Pozostałe zagraniczne wytyczne również zalecają stosowanie agonisty LHRH, antagonisty LHRH lub orchiectomię z lub bez EBRT/ABI. Niektóre wskazują również na możliwość zastosowania agonisty LHRH z antyandrogenem pierwszej generacji (nilutamid, flutamid lub bikalutamid).

Rak gruczołu krokowego z przerzutami (dowolny T, dowolny N, M1)

W pierwszej kolejności poszukiwano wytycznych dotyczących leczenia chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami, ze szczególnym uwzględnieniem opcji zalecanych w pierwszej linii terapii, w tym opcji zalecanych u chorych niepoddanych wcześniej kastracji.

W najnowszych wytycznych opublikowanych przez NCCN (wersja 2.2023) wskazano, że preferowane opcje terapeutyczne to:

- **monoterapia ADT** jest odpowiednia w przypadku niektórych chorych i obejmuje:
 - orchiectomię;
 - agonistę LHRH (goserelina, leuprorelina lub tryptorelina);
 - agonistę LHRH + antyandrogen I. generacji (nilutamid, flutamid lub bikalutamid) – antyandrogen I. generacji musi być podawany z agonistą LHRH przez ≥ 7 dni, aby zapobiec tzw. efektowi *flare* (czasowemu wzrostowi poziomu testosteronu);
 - antagonistę LHRH;
- **ADT + EBRT;**
- **ADT + apalutamid (APA) lub ABI lub ENZ;**

- **ADT + DOC + ABI lub darolutamid.**

Zgodnie z wytycznymi NCCN w chorobie M1 **ADT z intensyfikacją leczenia** to preferowana opcja u większości chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami.

Wytyczne EAU zalecają:

- **leczenie systemowe terapią ADT** – u objawowych chorych M1;
- **antagonistę LHRH lub orchiektomię** – szczególnie u chorych z zagrożeniem ucisku na rdzeń kręgowy lub niedrożnością ujścia do pęcherza;
- **ADT w skojarzeniu z chemioterapią (DOC) lub w skojarzeniu z: ABI + prednizolonem, APA, ENZ** – pod warunkiem, że chory kwalifikuje się do danej terapii;
- **ADT w połączeniu z radioterapią** – u chorych M1, z małą objętością guza (ang. *low volume*) wg kryteriów CHAARTED.

U chorych na HSPC z przerzutami pozostałe zagraniczne wytyczne oraz polskie wytyczne wydane przez PTU wskazują na następujące postępowanie terapeutyczne:

- **zastosowanie ADT – agonista LHRH w skojarzeniu z niesteroidowym antyandrogenem lub antagonistą LHRH;**
- **kontynuacja ADT w skojarzeniu z ABI + prednizonem lub APA lub ENZ;**
- **kontynuacja ADT w skojarzeniu z DOC;**
- **radioterapia w skojarzeniu z ADT** – terapia ta zalecana jest u chorych z przerzutami o małej objętości (ang. *low volume*) wg kryteriów CHAARTED. W przypadku chorych M1 z guzem o dużej objętości nie należy stosować radioterapii w skojarzeniu z ADT poza badaniami klinicznymi.

Wytyczne PTU 2019 nie zalecają stosowania ADT w monoterapii,

Pozostałe zagraniczne wytyczne również wskazują na ADT jako podstawową terapię i zalecają stosowanie agonistów/antagonistów LHRH w skojarzeniu z ABI + prednizonem, APA lub ENZ, chemioterapią.

W związku z tym, że relugoliks został zarejestrowany w Unii Europejskiej w połowie 2022 roku, jego miejsce w schemacie terapeutycznym nie zostało jeszcze uwzględnione w większości wytycznych klinicznych. Fakt, że należy on do grupy antagonistów gonadoliberyny (GnRH), nakazywałby pozycjonowanie go podobnie jak innych leków hormonalnych stosowany jako ADT.

Warto zwrócić uwagę na narzędzie opracowane przez ESMO, służące do oceny nowych leków. Narzędzie *Magnitude of Clinical Benefit* umożliwia ilościowe określenie korzyści klinicznych nowych leków. Relugoliks został oceniony przez na 4 z 5 możliwych do uzyskania punktów. W przypadku terapii stosowanych bez intencji wyleczenia (terapia przedłużająca życie) 5 punktów jest najwyższą możliwą oceną, równocześnie ocenę 4 należy wziąć pod uwagę w przypadku rozważania szybszego procesu refundacji [ESMO 2023a].

W wytycznych *ESMO 2023* podkreślono, że dla porównania REL vs LEU wykazano:

- wskaźnik kastracji, tj. osiągnięcie i utrzymanie supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym (<50 ng/dl) w grupie REL był nie gorszy (ang. *non-inferior*) oraz wykazał wyższość (ang. *superior*) w porównaniu z LEU; różnica między grupami była istotna statystycznie i wyniosła 7,9 % (95% CI: 4,1; 11,8);
- stosowanie REL znacząco obniżyło ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) w porównaniu z LEU (HR=0,46; 95% CI: 0,24; 0,88).

Dodatkowo w wytycznych *ESMO 2023* podkreślono, że w przypadku stosowania REL wykazano jego przewagę nad LEU w odniesieniu do wskaźnika kastracji przy równoczesnej niższej toksyczności leku. Oznacza to, że REL cechuje wyższa skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do LEU.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis wytycznych.

Tabela 5.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na zaawansowanego HSCP

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
Wytyczne polskie	
<i>PTU 2019</i>	<p><u>I linia leczenia</u></p> <p><i>Choroba wysokiego ryzyka ograniczona do narządu</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>U chorych z szacowaną pozostałą długością życia >10 lat</u> zaleca się wykonanie radykalnej prostatektomii jedynie jako element multimodalnej terapii [rekomendacja silna]; • Zaleca się wykonanie rozszerzonej lifmadenektomii [rekomendacja silna], w której trakcie nie należy wykonywać badania śródoperacyjnego (tzw. „intry”) węzłów chłonnych w celu ustalenia czy przerywać, czy kontynuować tę procedurę [rekomendacja silna]; • W przypadku zastosowania EBRT całkowita dawka powinna wynosić 76-78 Gy w połączeniu z zastosowaniem całkowitej deprywacji androgenowej przez okres 2-3 lat [rekomendacja silna]; • <u>U chorych z rakiem ograniczonym do narządu</u> proponuje się leczenie EBRT, brachyterapię (zarówno LDR lub HDR) w kombinacji z zastosowaniem ADT przez okres 2-3 lat [rekomendacja silna]; • <u>U chorych z grupy wysokiego ryzyka</u> nie zaleca się leczenia ogniskowego [rekomendacja silna]; • <u>U bezobjawowych chorych</u> nie zaleca się ADT w monoterapii [rekomendacja silna]; <p><i>Choroba miejscowo zaawansowana</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>U wybranych chorych z rakiem w stadium cT3b-T4 N0 lub Tx N1</u> zaleca się wykonanie radykalnej prostatektomii jedynie jako element multimodalnej terapii w połączeniu z wykonaniem poszerzonej PLND [rekomendacja silna]; • W trakcie PLND nie należy wykonywać badania śródoperacyjnego (tzw. „intry”) węzłów chłonnych w celu ustalenia czy przerywać, czy kontynuować dalej tę procedurę [rekomendacja silna]. • <u>U chorych w stadium cN0</u> zaleca się przeprowadzenie radioterapii w połączeniu z ADT przez okres 2 do 3 lat [rekomendacja silna]. • ADT w monoterapii można stosować <u>u bezobjawowych, jak i objawowych chorych, którzy nie chcą być poddani miejscowemu radykalnemu leczeniu oraz u chorych, u których czas podwojenia PSA wynosi <12 miesięcy lub wartość PSA >50 ng/ml lub u których rak jest nisko zróżnicowany</u> [rekomendacja silna]. <p><i>Choroba przerzutowa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>U objawowych chorych M1</u> zaleca się natychmiastowe włączenie leczenia systemowego w celu zmniejszenia nasilenia objawów oraz obniżenia ryzyka wystąpienia potencjalnie groźnych następstw zaawansowanej choroby (ucisk na rdzeń kręgowy, złamania patologiczne, zatrzymanie moczu) [rekomendacja silna]; • <u>U bezobjawowych chorych M1</u> zaleca się natychmiastowe włączenie leczenia systemowego w celu przedłużenia życia chorego, odroczenia progresji choroby do fazy objawowej oraz zapobiegnięcia wystąpienia potencjalnie groźnych następstw zaawansowanej choroby [rekomendacja silna];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>U bezobjawowych</u>, dobrze poinformowanych <u>chorych M1</u> zaproponuj odroczenie wdrożenia leczenia systemowego celem zmniejszenia działań niepożądanych, ale pod warunkiem właściwej kontroli i monitorowania stanu zdrowia pacjenta [rekomenacja słaba]; • Należy rozważyć włączenie do leczenia antagonistów LHRH, zwłaszcza u chorych, u których istnieje wysokie ryzyko powikłań zaawansowania choroby związanych z uciskiem na rdzeń kręgowy czy zatrzymaniem moczu [rekomenacja słaba]; • <u>U chorych M1, u których występuje zaawansowanie choroby</u> związane z uciskiem na rdzeń kręgowy czy z patologicznymi złamaniami zaleca się leczenie operacyjne oraz/ lub miejscową radioterapię [rekomenacja silna]; • <u>U chorych M1 leczonych agonistą LHRH</u> należy rozważyć krótkotrwałe zastosowanie leczenia antyandrogenami w celu obniżenia ryzyka wystąpienia zjawiska „flare-up” [rekomenacja słaba]; • U chorych M1 nie zaleca się leczenia antyandrogenami w monoterapii [rekomenacja silna]; • U chorych, u których rozpoznano raka stercza w stadium M1 zaleca się leczenie kastracyjne w połączeniu z chemioterapią (DOC) lub w połączeniu z ABI oraz prednizolonem, pod warunkiem, że chory kwalifikuje się do poszczególnych terapii [rekomenacja silna]; • U chorych, u których rozpoznano raka stercza w stadium M1, a ich choroba nie jest znacznie zaawansowana wg kryteriów CHARTED należy rozważyć leczenie kastracyjne w połączeniu z miejscową radioterapią na stercz [rekomenacja słaba]; • U chorych w zaawansowanym stadium M1 nie zaleca się leczenia kastracyjnego w połączeniu z jakimkolwiek miejscowym leczeniem radykalnym (radioterapia/leczenie operacyjne) poza badaniami klinicznymi [rekomenacja silna]; • U chorych niechętnych lub niekwalifikujących się do leczenia kastracyjnego w połączeniu z DOC lub z ABI i prednizolonem lub z radioterapią zaleca się wyłącznie leczenie kastracyjne bez lub z leczeniem antyandrogenowym [rekomenacja silna]; • U silnie zmotywowanych chorych M1, którzy odpowiedzieli właściwym spadkiem PSA po zastosowanym leczeniu można zaproponować terapię przerywaną [rekomenacja silna]. <p><u>Wznowa biochemiczna po zastosowaniu leczenia z intencją całkowitego wyleczenia</u></p> <p><i>Wznowa biochemiczna po radykalnej prostatektomii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z grupy niskiego ryzyka (czas podwojenia PSA >1 rok oraz stopień ISUP <4) zaleca się aktywny nadzór i możliwie najdalej odroczone leczenie pod postacią ratunkowej radioterapii [rekomenacja silna]; • U chorych, u których nastąpił wzrost PSA z poziomu niewykrywalnego zaleca się przeprowadzenie jak najszybciej to możliwe ratunkowej radioterapii (przynajmniej 66 Gy) [rekomenacja silna]; • U chorych pN0 poddanych ratunkowej radioterapii należy rozważyć włączenie leczenia hormonalnego (bikalutamid 150 mg przez 2 lata lub agonista LHRH przez maksymalnie 2 lata) [rekomenacja słaba]; • Nie zaleca się leczenia hormonalnego u każdego chorego pN0 poddanego ratunkowej radioterapii [rekomenacja silna]. <p><i>Wznowa biochemiczna po radioterapii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • U wyselekcjonowanych chorych z rakiem stercza ograniczonym do narządu oraz histopatologicznie potwierdzoną wznową należy rozważyć ratunkową prostatektomię radykalną [rekomenacja słaba];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Ratunkowa radykalna prostatektomia powinna być wykonywana jedynie w wysoko specjalistycznych ośrodkach [rekomendacja silna]; • Nie zaleca się HIFU, krioablacji czy ratunkowej brachyterapii u chorych z potwierdzoną wznową miejscową, ponieważ powyższe metody są eksperymentalne [rekomendacja silna]; • Nie zaleca się deprywacji androgenowej u chorych M0 u których czas podwojenia PSA >12 miesięcy [rekomendacja silna]. <p><u>Leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Powinno dotyczyć jedynie mężczyzn, u których pooperacyjna wartość PSA wynosi <0,1 ng/ml [rekomendacja silna]; • <u>U chorych w stadium pN0 nie zaleca się</u> wprowadzania leczenia ADT [rekomendacja silna]; • Istnieje możliwość obserwacji klinicznej oraz biochemicznej i przeprowadzenia ratunkowej radioterapii zanim PSA przekroczy 0,5 ng/ml; • U chorych pN+ w zależności od przeprowadzonej poszerzonej PLND [rekomendacja słaba]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się wprowadzenie adjuwantowej terapii ADT; ○ Zaleca się wprowadzenie adjuwantowej terapii ADT z dodatkową radioterapią; ○ <u>U chorych z zajęтыми ≤2 węzłami, PSA < 0,1 ng/ml oraz brakiem nacieku poza węzły</u> zaleca się obserwację. <p><u>Nieradykalne lub paliatywne leczenie I linii</u></p> <p><i>Choroba ograniczona do narządu:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>U bezobjawowych chorych niekwalifikujących się do miejscowego leczenia radykalnego z krótką szacowaną pozostałą długością życia</u> zaleca się baczna obserwację, decyzję o podjęciu nieradykalnych działań zależą od objawów i progresji choroby [rekomendacja silna]; <p><i>Choroba miejscowo zaawansowana:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>U bezobjawowych chorych M0 niechętnych lub niekwalifikujących się do miejscowego leczenia radykalnego</u>, u których czas podwojenia PSA wynosi >12 miesięcy, wartość PSA <50 ng/ml i których rak jest wysoko zróżnicowany zaleca się wprowadzenie odroczonego leczenia pod postacią monoterapii ADT [rekomendacja silna]. <p><i>Utrzymujący się niezerowy poziom PSA po prostatektomii radykalnej</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć wykonanie badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej PSMA u mężczyzn z pooperacyjnym stężeniem PSA >0,2 ng/ml w celu wykluczenia choroby przerzutowej [rekomendacja słaba]; • Należy rozważyć włączenie leczenia w postaci ratunkowej radioterapii oraz dodatkowej terapii ADT u chorych, u których choroba przerzutowa nie została potwierdzona [rekomendacja słaba].
Wytyczne zagraniczne	
NCCN 2023	<p>Choroba bardzo niskiego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych z przewidywaną długością życia >20 lat po radykalnej prostatektomii jeśli stwierdzono wystąpienie niekorzystnych cech: EBRT ± ADT [2A] lub obserwacja z uwzględnieniem wczesnej RT w przypadku wykrywalnego i rosnącego PSA lub PSA >0,1 ng/ml [2A];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<p>Choroba niskiego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z przewidywaną długością życia ≥ 10 lat po radykalnej prostatektomii jeśli stwierdzono wystąpienie niekorzystnych cech: EBRT \pm ADT [2A] lub obserwacja z uwzględnieniem wczesnej RT w przypadku wykrywalnego i rosnącego PSA lub PSA $>0,1$ ng/ml [2A]; <p>Choroba korzystnie umiarkowanego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z przewidywaną długością życia >10 lat po radykalnej prostatektomii \pm PLND jeśli stwierdzono wystąpienie niekorzystnych cech lub brak przerzutów do węzłów chłonnych: EBRT \pm ADT [2A] lub obserwacja z uwzględnieniem wczesnej RT w przypadku wykrywalnego i rosnącego PSA lub PSA $>0,1$ ng/ml [2A], u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych: ADT [kategoria 1] \pm EBRT [kategoria 2B] lub obserwacja, z rozważeniem wczesnego leczenia w przypadku wykrywalnego i rosnącego PSA lub PSA $>0,1$ ng/ml; <p>Choroba niekorzystnie umiarkowanego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z przewidywaną długością życia >10 lat po radykalnej prostatektomii \pm PLND jeśli stwierdzono wystąpienie niekorzystnych cech lub brak przerzutów do węzłów chłonnych: EBRT \pm ADT [2A] lub obserwacja z uwzględnieniem wczesnej RT w przypadku wykrywalnego i rosnącego PSA lub PSA $>0,1$ ng/ml [2A], u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych: ADT [kategoria 1] \pm EBRT [kategoria 2B] lub obserwacja, z rozważeniem wczesnego leczenia w przypadku wykrywalnego i rosnącego PSA lub PSA $>0,1$ ng/ml; <p>Choroba wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka</p> <p><i>Chorzy z przewidywaną długością życia >5 lat lub z objawami⁵</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia początkowa: <ul style="list-style-type: none"> ADT (1,5-3 lat) [kategoria 1] + EBRT lub; ADT (1-3 lat) [kategoria 1] + EBRT [2A] + brachyterapia [2A] lub; ADT (2 lata) + EBRT + ABI (tylko w przypadku bardzo wysokiego ryzyka) [2A]; Radykalna prostatektomia + PLND⁶ [2A]; Terapia uzupełniająca po radykalnej prostatektomii z PLND: <ul style="list-style-type: none"> Niekorzystne cechy i brak przerzutów do węzłów chłonnych: ADT \pm EBRT [2A] lub Przerzuty do węzłów chłonnych: ADT [kategoria 1] \pm EBRT [kategoria 2B] lub Obserwacja z rozważeniem wcześniejszej radioterapii w przypadku wykrywalnego i rosnącego PSA lub PSA $>0,1$ ng/ml [2A]; <p><i>Chorzy z przewidywaną długością życia ≤ 5 lat i bezobjawowi</i></p>

⁵ Aktywna obserwacja niekorzystnej zlokalizowanej choroby o pośrednim lub wysokim ryzyku nie jest wskazana u tych chorych [kategoria 1]

⁶ Do rozważenia u młodszych, zdrowszych chorych bez umocowania guza do ściany bocznej miednicy

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia początkowa: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Obserwacja lub ADT lub EBRT⁷ [2A]; • Terapia uzupełniająca: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) [2A]; <p>Choroba miejscowa (T dowolne, N1, M0) <i>Chorzy z przewidywaną długością życia >5 lat lub z objawami</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia początkowa: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ADT + EBRT + ABI⁸ (preferowane) [2A] lub ◦ ADT + EBRT [2A]; ◦ ADT ± ABI⁹ [2A]; ◦ Radykalna prostatektomia + PLND¹⁰ (u wybranych chorych) [2A]; • Terapia uzupełniająca po radykalnej prostatektomii z PLND: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Niekorzystne cechy i brak przerzutów do węzłów chłonnych: ADT ± EBRT [2A] lub obserwacja z rozważeniem wcześniejszej radioterapii w przypadku wykrywalnego i rosnącego PSA lub PSA >0,1 ng/ml [2A]; ◦ Przerzuty do węzłów chłonnych: ADT [kategoria 1] ± EBRT [kategoria 2B] lub obserwacja z rozważeniem wcześniejszej radioterapii w przypadku wykrywalnego i rosnącego PSA lub PSA >0,1 ng/ml [2A]; <p><i>Chorzy z przewidywaną długością życia ≤5 lat i bezobjawowi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia początkowa: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Obserwacja lub ADT [2A]; • Terapia uzupełniająca:

⁷ ADT lub EBRT można rozważyć u wybranych chorych z chorobą wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, u których w czasie 5 lat można spodziewać się powikłań, takich jak wodonercze lub przerzuty

⁸ Drobnocząsteczkowa postać ABI może być stosowana zamiast postaci standardowej (kategoria 2B; inna zalecana opcja)

⁹ ABI z ADT należy rozważyć łącznie przez 2 lata u chorych z chorobą N1 leczonych radioterapią gruczołu krokowego i węzłów chłonnych miednicy

¹⁰ Istnieją ograniczone dowody na to, że radykalna prostatektomia + jest korzystne w przypadku choroby z przerzutami do węzłów chłonnych. Stosowanie tego podejścia powinno być ograniczone do chorych z oczekiwaną długością życia >10 lat i chorobą nadającą się do resekcji i powinno być stosowane w kontekście badania klinicznego lub planowanego podejścia multimodalnego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) [2A]; <p>Utrzymywanie się/nawrót PSA po radykalnej prostatektomii¹¹</p> <p><i>Chorzy z przewidywaną długością życia >5 lat</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT + EBRT (preferowany) [2A] lub obserwacja [2A] u chorych bez odległych przerzutów i bez nawrotu zlokalizowanego w obrębie miednicy; • ADT + EBRT + ABI [2A] u chorych z nawrotem miejscowym (w okolicy miednicy); <p><i>Chorzy z przewidywaną długością życia ≤5 lat</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja [2A] obejmująca obserwację przebiegu choroby z oczekiwaniem zastosowania terapii paliatywnej w przypadku wystąpienia objawów lub zmiany w badaniu lub PSA sugerującej zbliżające się objawy; <p>Nawrót po radioterapii</p> <p><i>Chorzy z przewidywaną długością życia >5 lat</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT [2A] lub obserwacja [2A] u chorych z negatywnym wynikiem biopsji (lub gdy nie wykonano biopsji) i nieobecnością przerzutów odległych; • obserwacja [2A] lub radykalna prostatektomia + PLND [2A] lub brachyterapia [2A] lub krioterapia [2A] lub HIFU [kategoria 2B] u chorych z pozytywnym wynikiem biopsji i nieobecnością przerzutów odległych; • ADT [2A] lub obserwacja [2A] lub radioterapia węzłów chłonnych w okolicy miednicy (do rozważenia jeśli nie wykonano uprzednio) [2A] lub PLND (do rozważenia) [2A] u chorych z nawrotem miejscowym (w okolicy miednicy); <p><i>Chorzy z przewidywaną długością życia ≤5 lat</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obserwacja [2A] obejmująca obserwację przebiegu choroby z oczekiwaniem zastosowania terapii paliatywnej w przypadku wystąpienia objawów lub zmiany w badaniu lub PSA sugerującej zbliżające się objawy; <p>Rak gruczołu krokowego u chorych M0, niepoddanych wcześniej kastracji (CSPC¹² ang. <i>castration-sensitive prostate cancer</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT [2A] lub obserwacja (preferowane) [2A]; <p>Rak gruczołu krokowego u chorych M1, niepoddanych wcześniej kastracji (mCSPC ang. <i>metastatic castration-sensitive prostate cancer</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy preferowane obejmują:

¹¹ Zdefiniowane jako nie osiągnięcie obniżenia poziomu PSA do niewykrywalnego poziomu (utrzymujące się PSA) lub osiągnięcie niewykrywalnego poziomu PSA po radykalnej prostatektomii, po którym stwierdza się wzrost poziomu PSA w ≥ 2 oznaczeniach (nawrót PSA) lub wzrost poziomu PSA do $>0,1$ ng/ml

¹² termin *castration-sensitive* odnosi się do chorych, którzy nie stosują terapii ADT podczas progresji choroby. Z kolei w wytycznych NCCN termin ten został użyty również w odniesieniu do chorych, którzy stosowali neoadiuwantową, równoległą lub adiuwantową terapię ADT w ramach radioterapii, pod warunkiem, że odzyskali czynność jąder

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ○ ADT + APA [kategoria 1]; ○ ADT + ABI [kategoria 1]; ○ ADT + ENZ [kategoria 1]; ○ ADT + DOC + ABI lub darolutamid [kategoria 1]; ○ ADT + EBRT guza pierwotnego (małe obciążenie przerzutami M1) [2A]; ○ ADT w monoterapii¹³ [2A]. W celu zmniejszenia toksyczności terapii można rozważyć leczenie przerywane. <p><u>Terapia ADT w chorobie miejscowej (N0, M0)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się neoadjuwantowej ADT w przypadku radykalnej prostatektomii poza badaniem klinicznym [2A]; • <u>ADT nie należy stosować w monoterapii w klinicznie potwierdzonego raka ograniczonego do gruczołu krokowego</u>, chyba że istnieją przeciwwskazania do ostatecznego leczenia miejscowego, takie jak oczekiwana długość życia ≤ 5 lat i choroby współistniejące. W takich okolicznościach można zastosować ADT [2A]; • ADT przed, w trakcie i/lub po radioterapii (neoadjuwantowej, równoczesnej i/lub adjuwantowej ADT): <ul style="list-style-type: none"> ○ agonista LHRH (goserelina, leuprorelina lub tryptorelina) [2A]; ○ agonista LHRH (goserelina, leuprorelina lub tryptorelina) + antyandrogen I. generacji (nilutamid, flutamid lub bikalutamid) [2A]; ○ antagonista LHRH (degarelik lub relugoliks) [2A]; ○ agonista LHRH lub degarelik z ABI (tylko w chorobie bardzo wysokiego ryzyka) [2A]; • ABI można dodać do EBRT i 2-letniej ADT u chorych z rakiem gruczołu krokowego bardzo wysokiego ryzyka [2A]; • ABI należy podawać jednocześnie ze steroidem: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prednizon 5 mg doustnie raz dziennie dla preparatu standardowego [2A]; ○ Metylprednizolon 4 mg doustnie dwa razy dziennie dla postaci drobnocząsteczkowej [kategoria 2B]; <p><u>Terapia ADT dla choroby miejscowej (N1, M0)</u></p> <p><i>Chorzy z rakiem gruczołu krokowego N1, M0 i oczekiwaną długością życia >5 lat</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • EBRT i neoadjuwantowa, równoczesna i/lub adjuwantowa ADT jak u chorych z chorobą N0, M0 bez ABI [2A]; • EBRT i neoadjuwantowy, równoczesny i/lub adjuwantowy agonista LHRH lub degarelik z ABI [2A];

¹³ ADT jest zdecydowanie zalecana w terapii skojarzonej w przypadku przerzutowej choroby wrażliwej na kastrację. Odradza się stosowanie ADT w monoterapii u chorych z przerzutami wrażliwymi na kastrację, chyba że istnieją wyraźne przeciwwskazania do terapii skojarzonej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • ADT w monoterapii lub skojarzeniu z ABI, który należy podawać jednocześnie ze steroidem: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prednizon 5 mg doustnie raz dziennie dla preparatu standardowego [2A]; ○ Metylprednizolon 4 mg doustnie dwa razy dziennie dla postaci drobnocząsteczkowej [kategoria 2B] • ABI z ADT należy rozważyć przez okres łącznie 2 lat u chorych z chorobą N1 leczonych radioterapią gruczołu krokowego i węzłów chłonnych miednicy [2A]; • Zalecane ADT [2A] to: <ul style="list-style-type: none"> ○ orchiektomia; ○ agonista LHRH (goserelina, leuprorelina lub tryptorelina); ○ agonista LHRH + antyandrogen I. generacji (nilutamid, flutamid lub bikalutamid); ○ antagonista LHRH (degareliks lub relugoliks); ○ orchiektomia + ABI; ○ agonista LHRH + ABI; ○ degareliks+ ABI; • Chorzy z oczekiwaną długością życia <5 lat, którzy wybrali ADT, mogą otrzymać agonistę LHRH, antagonistę LHRH lub orchiektomię [2A]. <p><u>Terapia ADT w chorobie pN1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć natychmiastowe podanie agonisty LHRH, antagonisty LHRH lub orchiektomię. Można dodać EBRT [kategoria 2B]. <p><u>Terapia ADT w CSPC (M0) w przypadku choroby przetrwałej lub nawrotowej po radykalnej prostatektomii lub EBRT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wczesna ADT może być lepsza niż opóźniona ADT, jednak leczenie należy zindywidualizować [2A]; • niektórzy chorzy są kandydatami do leczenia ratunkowego w przypadku utrzymującego się/nawracającego PSA [2A]; • chorzy w podeszłym wieku z przedłużonymi PSADT (>12 miesięcy) są kandydatami do obserwacji [2A]; • chorzy którzy wybierają ADT, powinni rozważyć przerywaną ADT [2A]; • Zalecane ADT [2A] to: <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku <u>choroby M0, z PSA przetrwałym/nawracającym po radykalnej prostatektomii</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ EBRT ± neoadiuwantowa, jednoczesna i/lub adiuwantowa ADT; ○ EBRT + agonista LHRH lub degareliks z ABI (tylko przy nawrocie miednicy mniejszej) – ABI należy podawać jednocześnie ze steroidem; • W przypadku <u>choroby M0, z negatywnym wynikiem biopsji i nawrotem po radioterapii lub choroby M0, z PSA nawracającym po progresji w czasie ratunkowej EBRT</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ orchiektomia;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ○ monoterapia agonistą LHRH (goserelina, leuprorelina lub tryptorelina); ○ agonista LHRH + antyandrogen pierwszej generacji (nilutamid, flutamid lub bikalutamid); ○ antagoniści LHRH (degareliks lub relugoliks); <p><u>Terapia ADT w mCSPC (M1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT z intensyfikacją leczenia jest preferowana u większości chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami. Sam ADT jest odpowiedni dla niektórych chorych [2A]; • ADT w monoterapii (orchiektomia, agonista LHRH, agonista LHRH + antyandrogen I. generacji lub antagonista LHRH): <ul style="list-style-type: none"> ○ Agonista LHRH: goserelina, leuprorelina lub tryptorelina [2A]; ○ Antyandrogen I. generacji: nilutamid, flutamid lub bikalutamid [2A]; ○ Antyandrogen I. generacji musi być podawany z agonistą LHRH przez ≥ 7 dni, aby zapobiec efektowi <i>flare</i> (czasowemu wzrostowi poziomu testosteronu), jeśli przerzuty są obecne w kości obciążonej; • Orchiektomia + ABI, lub ENZ, lub APA [2A]; • Orchiektomia + DOC i ABI lub darolutamid [2A]; • Agonista LHRH (goserelina, leuprorelina lub tryptorelina) + ABI, lub ENZ, lub APA [2A]; • Agonista LHRH (goserelina, leuprorelina lub tryptorelina) + DOC i ABI lub darolutamid [2A]; • Degareliks + ABI, ENZ lub APA [2A]; • Degareliks + DOC i ABI lub darolutamid [2A]; • ABI należy podawać jednocześnie ze steroidami [2A]; <p>W przypadku stosowania EBRT z ADT w pierwotnym guzie M1 o małym obciążeniu przerzutami, kolejne dostępne opcje leczenia obejmują agonistów LHRH, antagonistów LHRH i orchiektomię.[2A].</p>
EAU 2023	<p><i>Choroba ograniczona do gruczołu krokowego wysokiego ryzyka:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaproponować radykalną prostatektomię wybranym chorym w ramach potencjalnej terapii multimodalnej [rekomendacja silna]; • Należy przeprowadzić rozszerzone PLND [rekomendacja silna]; • Nie należy wykonywać badania śródoperacyjnego węzłów chłonnych w celu ustalenia czy przerywać, czy kontynuować radykalnej prostatektomii [rekomendacja silna]; • Należy stosować IMRT/VMAT + IGRT z 76–78 Gy w połączeniu z długoterminową ADT (2-3 lata) [rekomendacja silna]; • <u>U chorych z dobrą czynnością układu moczowego należy stosować IMRT/VMAT + IGRT z brachyterapią wzmacniającą (wysoką lub małą dawką) w połączeniu z długoterminową ADT (2 do 3 lat) [rekomendacja słaba];</u> • Nie należy stosować terapii całego gruczołu ani terapii ogniskowej [rekomendacja silna];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Monoterapię ADT należy oferować tylko tym chorym, którzy nie chcą lub nie mogą otrzymać jakiegokolwiek formy leczenia miejscowego</u>, jeśli mają czas podwojenia PSA <12 miesięcy i PSA >50 ng/ml lub słabo zróżnicowany guz [rekomendacja silna]; <p><i>Choroba miejscowo zaawansowana:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radykalna prostatektomia jako część terapii multimedialnej [rekomendacja słaba]; • Należy wykonać rozszerzone PLND [rekomendacja silna]; • Radioterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ IMRT/VMAT + IGRT w połączeniu z długotrwałym ADT [rekomendacja silna]; ○ <u>U chorych z dobrą czynnością układu moczowego IMRT/VMAT + IGRT z brachyterapią wzmacniającą (LDR lub HDR) w połączeniu z długotrwałym ADT</u> [rekomendacja słaba]; ○ Długoterminowa ADT przez co najmniej 2 lata [rekomendacja silna]; ○ <u>U chorych M0 z cN1 lub >2 czynnikami wysokiego ryzyka (cT3-4, Gleason >8 lub PSA >40 ng/ml) przepisać ABI przez 2 lata, oferując IMRT/VMAT plus IGRT na prostatę i miednicę (dla cN1) w połączeniu z długoterminowym ADT</u> [rekomendacja silna]; ○ Chorym z chorobą cN1 należy zaproponować leczenie miejscowe (radykalną prostatektomię lub IMRT/VMAT + IGRT) oraz długoterminowe ADT [rekomendacja silna]; • Opcje terapeutyczne inne niż zabieg chirurgiczny lub radioterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nie należy stosować terapii całego gruczołu ani terapii ogniskowej [rekomendacja silna]; <p><u>Leczenie uzupełniające w chorobie pN0 i pN1 po radykalnej prostatektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nie należy stosować ADT w chorobie pN0</u> [rekomendacja silna]; • Adiuwantową IMRT/VMAT + IGRT należy oferować <u>wyłącznie chorym z grupy pN0 z niepożądanymi patologiami</u> (grupa 4-5 wg ISUP i pT3 z dodatnimi marginesami lub bez) [rekomendacja silna]; • Chorym z chorobą pN1 po rozszerzonym wycięciu węzłów chłonnych, w oparciu o charakterystykę zajęcia węzłów chłonnych można zaproponować [rekomendacja słaba]: <ul style="list-style-type: none"> ○ adiuwantową ADT; ○ adiuwantową ADT z dodatkowym IMRT/VMAT + IGRT; ○ obserwację (leczenie wyczekujące) – chorzy po wycięciu węzłów chłonnych miednicy i <2 węzłach chłonnych oraz PSA <0,1 ng/ml. <p><i>Leczenie przetrwałego PSA po radykalnej prostatektomii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorym z przetrwałym PSA >0,2 ng/ml należy zaoferować badanie z wykorzystaniem antygeny błony komórkowej komórek stercza (PSMA) za pomocą PET, jeśli wyniki będą miały wpływ na późniejsze decyzje dotyczące leczenia [rekomendacja słaba]; • Chorych bez objawów choroby przerzutowej należy leczyć radioterapią ratunkową i dodatkową terapią hormonalną [rekomendacja słaba]. <p><i>Choroba przerzutowa:</i></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>U objawowych chorych M1</u> zaleca się natychmiastowe włączenie leczenia systemowego terapią ADT w celu zmniejszenia nasilenia objawów i zmniejszenia ryzyka wystąpienia potencjalnie ciężkich następstw zaawansowanej choroby (ucisk na rdzeń kręgowy, patologiczne złamanie, niedrożność moczowodu) [rekomendacja silna]; • Na początku ADT chorym z powikłaniami klinicznymi, takimi jak ucisk rdzenia kręgowego lub niedrożność ujścia pęcherza moczowego należy zaoferować antagonistów LHRH lub orchiektomię [rekomendacja silna]; • Chorym M1, którzy kwalifikują się do leczenia DOC należy go zaproponować wyłącznie w skojarzeniu z ADT oraz abirateronem lub darolutamidem [rekomendacja silna]; • <u>U chorych M1 z guzem bezobjawowym</u> zaleca się natychmiastowe włączenie leczenia systemowego [rekomendacja silna]; • <u>U chorych M1</u> rozpoczynających leczenie agonistami LHRH należy rozważyć krótkotrwałe zastosowanie leczenia antyandrogenami starszej generacji w celu obniżenia ryzyka wystąpienia zjawiska „flare-up” [rekomendacja słaba]; • <u>U chorych M1</u> nie zaleca się leczenia antyandrogenami w monoterapii [rekomendacja silna]; • <u>U wszystkich chorych M1</u> zaleca się omówienie terapii skojarzonej, w tym ADT z terapią systemową [rekomendacja silna]; • <u>U chorych, u których rozpoznano raka stercza w stadium M1</u>, zaleca się stosowanie ADT w skojarzeniu z chemioterapią (DOC) lub w skojarzeniu z: ABI + prednizolonem, APA, ENZ, pod warunkiem, że chory kwalifikuje się do poszczególnych terapii [rekomendacja silna]; • <u>U chorych, u których rozpoznano raka stercza w stadium M1</u>, z małą objętością guza (ang. <i>low volume</i>) wg kryteriów CHAARTED, należy rozważyć zastosowanie ADT w połączeniu z radioterapią [rekomendacja silna]; • <u>U chorych M1 i guzem o dużej objętości</u> (wg kryteriów CHAARTED) nie należy stosować ADT w skojarzeniu z jakimkolwiek leczeniem miejscowym (radioterapią / leczeniem operacyjnym) poza badaniami klinicznymi (za wyjątkiem kontroli objawów) [rekomendacja silna]. • U chorych z objawami choroby przerzutowej M1, nie zaleca się ADT w monoterapii, jeśli nie mają przeciwwskazań do terapii skojarzonej i mają wystarczającą oczekiwaną długość życia, aby odnieść korzyści z terapii skojarzonej (>1 rok) i są gotowi zaakceptować zwiększone ryzyko działań niepożądanych [rekomendacja silna]; • U chorych M1 nie zaleca się ADT w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym poza badaniami klinicznymi [rekomendacja silna]; • Chorym M1 można zaoferować terapię ukierunkowaną na przerzuty tylko w warunkach badania klinicznego lub dobrze zaprojektowanego prospektywnego badania kohortowego [rekomendacja silna]; <p><u>Terapia II linii po zastosowaniu terapii z intencją wyleczenia</u></p> <p><i>Miejscowe leczenie ratunkowe – leczenie w przypadku nawrotu biochemicznego po radykalnej prostatektomii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorym z nawrotem biochemicznym w grupie niskiego ryzyka należy zaoferować obserwację, w tym oznaczanie PSA [rekomendacja słaba]; • Chorym ze wzrostem PSA w dwóch kolejnych pomiarach, należy zaoferować ratunkową radioterapię (z modulacją intensywności/wolumetryczną radioterapię łukową oraz radioterapię sterowaną obrazem) [rekomendacja silna]; • Ujemny wynik badania PET/CT nie powinien opóźniać radioterapii ratunkowej, jeśli istnieją inne wskazania [rekomendacja silna];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> Nie należy zwlekać z rozpoczęciem leczenia do czasu osiągnięcia progu PSA. Po podjęciu decyzji o zastosowaniu ratunkowej radioterapii należy jak najszybciej rozpocząć leczenie (co najmniej 64 Gy) [rekomendacja silna]; Chorym z nawrotem biochemicznym należy zaoferować terapię hormonalną dodaną do ratunkowej radioterapii [rekomendacja słaba]; <p><i>Miejscowe leczenie ratunkowe – leczenie w przypadku nawrotu biochemicznego po radioterapii</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Chorym z nawrotem biochemicznym w grupie niskiego ryzyka należy zaoferować obserwację, w tym oznaczanie PSA [rekomendacja słaba]; Wysoce wyselekcjonowanym chorym z potwierdzonym biopsją nawrotem miejscowym należy zaoferować ratunkową radykalną prostatektomię, brachyterapię, HIFU lub ablację kriochirurgiczną tylko w ramach badania klinicznego lub dobrze zaprojektowanego prospektywnego badania kohortowego przeprowadzonego w doświadczonych ośrodkach [rekomendacja silna]; <p><i>Systemowe leczenie ratunkowe</i></p> <p>Chorym M0 z czasem podwojenia PSA >12 mies. nie należy oferować ADT [rekomendacja silna].</p>
<p>AHS 2023 i AHS 2022</p>	<p><u>Choroba miejscowo zaawansowana (stadium T1-4, N1, M0)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Postępowanie może być bardzo różnorodne; Chorzy powinni być pod opieką wielodyscyplinarnych zespołów; W przypadku choroby z zajęciem węzłów chłonnych miednicy o małej objętości jako uzupełnienie ADT wskazana jest radioterapia. ADT należy podawać przez 18-36 miesięcy. <p><u>Choroba przerzutowa, wrażliwa na kastrację (stadium T1-4, N0-1, M+)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Podstawą terapii jest ADT</u>, która powinna prowadzić do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu w surowicy (<1,7 nmol/l); Kastracja medyczna i chirurgiczna są równoważne pod względem skuteczności i obie są realnymi opcjami; <u>U chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego zaleca się ciągłą ADT</u>, chyba że przeżycie jest uważane za drugorzędne w stosunku do jakości życia; <p><i>Kastracja medyczna: leczenie agonistą LHRH/antagonistą GnRH:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Podczas pierwszego podania niesteroidowego antyandrogeny (np. bikalutamid 50 mg/dobę, flutamid 250 mg 3 razy/dobę lub nilutamid 300 mg/dobę) należy podawać jednocześnie pierwszorazowo leuprorelinę, goserelinę lub buserelinę przez 2 tyg. do 1 miesiąca w celu zablokowania potencjalnego początkowego wyrzutu testosteronu; Niesteroidowy antyandrogen należy podawać jednocześnie z pierwszym wstrzyknięciem analogu LHRH i kontynuować przez co najmniej 14 dni po nim; Kastracja medyczna i chirurgiczna jest równie skuteczna, a ryzyko, korzyści i następstwa ekonomiczne należy omówić z chorym; Chorzy, którzy nie tolerują leuproreliny lub nie są w stanie osiągnąć kastracyjnego stężenia testosteronu, powinni zostać włączeni do leczenia busereliną;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Degareliks jest skuteczny w hamowaniu testosteronu i może ją osiągnąć szybciej niż agoniści GnRH. Leczenie degareliksem pozwala uniknąć ryzyka wyrzutu testosteronu, które występuje w przypadku agonistów GnRH. Nie jest wymagane jednoczesne podawanie niesteroidowego antyandrogenu z pierwszą dawką; • Chorzy po przebytych udarze mózgu, zawale mięśnia sercowego, z dławicą piersiową, przemijającym napadem niedokrwinnym, chorobą aorty brzusznej, po przebytej rewaskularyzacji wieńcowej lub choroby tętnic obwodowych kwalifikują się od razu do leczenia degareliksem; • Degareliks można zastosować w przypadku braku tolerancji leuprorelina i busereliny; <p><i>Monoterapia antyandrogenami:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia niesteroidowym antyandrogenem jest mniej skuteczna od kastracji medycznej LHRH lub GnRH. Można ją rozważyć w rzadkich przypadkach. Opcje obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bikalutamid 50 mg doustnie raz dziennie (brak wystarczających danych, aby zalecić bikalutamid w dawce 150 mg/dobę); ○ Flutamid 250 mg doustnie 3 razy/dobę; ○ Nilutamid 300 mg doustnie raz dziennie przez miesiąc, w dawce 150 mg dziennie; • Chorych należy poinformować o konieczności utrzymywania sprawności i aktywności fizycznej podczas terapii hormonalnej. Chorzy poddawani terapii deprivacji androgenów z powodu raka prostaty mają lepszą jakość życia, jeśli nadal są aktywni fizycznie; • Trwająca, całkowita blokada androgenowa nie jest zalecana (np. kastracja agonistą/antagonistą LHRH + niesteroidowy antyandrogen). <p><i>Terapia systemowa:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich chorych, którzy rozpoczynają ADT, należy rozważyć intensyfikację terapii systemowej, zazwyczaj stosuje się terapię ukierunkowaną na receptor androgenowy (APA, ENZ, ABI), z rozważeniem DOC w szczególnych przypadkach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stosowanie DOC u chorych z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami prowadziło do znacznej poprawy w zakresie OS (wydłużenia), największą korzyść obserwowano u chorych z chorobą o dużej objętości (zdefiniowaną jako obecność przerzutów do narządów wewnętrznych lub ≥ 4 zmian kostnych, z czego 1 poza trzonami kręgow i miednicą). Chorym otrzymującym chemioterapię należy zaproponować 6 cykli chemioterapii DOC w dawce początkowej 75 mg/m² co 3 tygodnie (z prednizonem lub bez). ADT, jest kontynuowana przez cały czas i po zakończeniu leczenia DOC; ○ ABI w przypadku: gruczolakoraka gruczołu krokowego bez różnicowania neuroendokrynnego lub histologii drobnokomórkowej, lub choroby z przerzutami odległymi udokumentowanej dodatnim wynikiem scyntygrafii kości lub zmian przerzutowych w TK lub MRI, lub wystąpienia co najmniej 2 z następujących czynników prognostycznych wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wynik w skali Gleasona ≥ 8; ▪ obecność ≥ 3 zmian w badaniu kości; ▪ obecność mierzalnych przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem choroby węzłów chłonnych) w TK lub MRI;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>U chorych będących kandydatami do chemioterapii z chorobą przerzutową <i>de novo</i> o dużej objętości</u> (zdefiniowaną jako obecność przerzutów do narządów wewnętrznych lub >4 zmian w kościach, z czego 1 poza trzonami kręgów i miednicą) można rozważyć DOC w skojarzeniu z ABI i prednizonem w dawce 5 mg 2 razy/dobę; ○ ENZ i APA w chorobie każdego rzyka oraz z przerzutami o dowolnej objętości; ○ Brak wystarczających dowodów, aby zalecić jedną strategię ARAT zamiast innej. Decyzje powinny opierać się na czynnikach związanych z chorym i dostępie do leku; <ul style="list-style-type: none"> • <u>U chorych z chorobą przerzutową <i>de novo</i> z przerzutami o małej objętości</u> należy rozważyć radioterapię; • Chorych należy leczyć do czasu rozwinięcia się choroby odpornej na kastrację, definiowaną jako kliniczną, biochemiczną lub radiograficzną progresję choroby przy stężeniu testosteronu na poziomie kastracyjnym (<1,7 nmol/l). <p><u>Rak gruczołu krokowego ograniczony do narządu</u></p> <p><i>Choroba niskiego ryzyka w przypadku wystąpienia progresji</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • radykalna prostatektomia, EBRT lub brachyterapia; • w przypadku chorych, którzy nie odniosą korzyści z radykalnej prostatektomii, EBRT lub brachyterapii można rozważyć podejście bacznej obserwacji lub inne terapie takie jak ADT lub radioterapia paliatywna; <p><i>Choroba pośredniego ryzyka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • radykalna prostatektomia + obustronna PLND; • EBRT; • brachyterapia z niską mocą dawki (LDR); • EBRT z brachyterapią w postaci dodatkowej dawki (tzw. <i>boost</i>) z niską lub wysoką mocą dawki (LDR lub HDR) ± ADT (krótkoterminowa – neoadjuwantowa + jednoczesna przez łącznie 4-6 mies. u niektórych chorych poddanych brachyterapii); • aktywna obserwacja; • kriochirurgia całego gruczołu krokowego jest alternatywną opcją terapeutyczną dla chorych, którzy mogą nie być dobrymi kandydatami do operacji lub radioterapii; • terapia HIFU nie jest zalecaną opcją; • terapię ogniskową można rozważyć u wybranych chorych w ramach badania klinicznego. <p><i>Choroba wysokiego ryzyka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT + EBRT <ul style="list-style-type: none"> • EBRT + brachyterapia w postaci dodatkowej dawki (± ADT przez 12 miesięcy); • ADT należy stosować przez 18-36 miesięcy i można ją rozpocząć przed radioterapią lub równocześnie z EBRT;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Antyandrogen można podawać jednocześnie z agonistą LHRH i kontynuować przez co najmniej 7 dni (w przypadku możliwego wzrostu poziomu testosteronu z początkowym agonistą LHRH); • można rozważyć dodanie ABI i prednizolonu do agonisty LHRH; • Radykalną prostatektomię i PLND należy rozważyć tylko u chorych z rakiem resekcyjnym, w przypadku których celem jest osiągnięcie ujemnych marginesów. Chorych należy poinformować, że istnieje znaczne prawdopodobieństwo konieczności zastosowania terapii multimodalnej z radioterapią pooperacyjną i ADT; • Kriochirurgia całych gruczołów jest alternatywną opcją u chorych nie będących dobrymi kandydatami do operacji lub radioterapii; <p>Leczenie po radykalnej porsterektomii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wczesna ratunkowa radioterapia jest preferowaną strategią w porównaniu z radioterapią adjuwantową (tj. dodatnie marginesy, pT3) i należy ją rozważyć w momencie niepowodzenia biochemicznego (PSA $\geq 0,2$ ng/ml w co najmniej 2 odczytach); • ADT można rozważyć wraz z pooperacyjną radioterapią u wybranych chorych z grupy wysokiego ryzyka; optymalny rodzaj i czas trwania ADT nie został ustalony; • Docelową objętością kliniczną jest łożysko prostaty, u wybranych chorych z grupy wysokiego ryzyka można rozważyć dodanie okolicy węzłów chłonnych miednicy; • Całkowita dawka do łożyska prostaty powinna wynosić co najmniej 66 Gy w standardowym frakcjonowaniu; • ADT w monoterapii jest alternatywną opcją terapeutyczną dla chorych, którzy odmawiają lub nie kwalifikują się do leczenia miejscowego. <p>Nawrót biochemiczny po miejscowej radykalnej radioterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane opcje miejscowej terapii ratunkowej obejmują ratunkową kriochirurgię lub ratunkową brachyterapię. Jeśli miejscowa terapia ratunkowa nie jest oferowana lub jeśli miejscowa terapia ratunkowa się nie powiedzie, wskazane jest rozpoczęcie ADT.
SEOM 2022	<p>Rak gruczołu krokowego z przerzutami dotychczas nieleczony terapią hormonalną</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>U chorych objawowych</u> należy natychmiast zaproponować ADT w celu złagodzenia objawów i przedłużenia przeżycia [I, A]; • Odroczone ADT można rozważyć <u>u wybranych, dobrze poinformowanych bezobjawowych chorych</u>, aby zminimalizować długoterminowe zdarzenia niepożądane [II, A]; • Skojarzenie LHRH z antyandrogenami I. generacji przez okres dłuższy niż 1 miesiąc w celu uniknięcia zaostrzenia (ang. <i>flare</i>) androgenowego <u>nie przynosi korzyści klinicznej</u> [I, D]; <p>Wykazano, że połączenie ADT z DOC, ABI, APA lub ENZą poprawia OS w mHNPC u wybranych chorych i zostało włączone do większości wytycznych praktyki klinicznej. Optymalny dobór chorych do tego podejścia nie jest dobrze ugruntowany.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z grupy wysokiego ryzyka lub z dużą objętością choroby, ADT należy raczej łączyć z DOC, ABI, ENZ lub APA niż stosować ADT w monoterapii [I, A]; • U chorych na mHNPC z małą objętością choroby zalecana jest radioterapia guza pierwotnego połączona z terapią systemową [I, B].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
<p>ASCO 2023¹⁴ i ASCO 2018¹⁵</p>	<p>Rak wysokiego ryzyka ograniczony do gruczołu krokowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radykalna prostatektomia/radioterapia + ADT jako leczenie standardowe [silna, A]; • W przypadku radioterapii + ADT zaleca się 24.-36. miesięczną terapię ADT w połączeniu z EBRT lub w połączeniu z EBRT + brachyterapią [silna, A]; • Nie zaleca się aktywnej obserwacji. Aktywną obserwację można rozważyć u chorych bezobjawowych z przewidywaną długością życia ≤5 lat [umiarkowana, C]; • Nie zaleca się kriochirurgii, terapii ogniskowej i terapii wykorzystującej HIFU poza badaniem klinicznym [Opinia eksperta]; • Nie zaleca się ADT w I. linii leczenia, chyba że u chorego stwierdzono objawy miejscowe oraz ograniczony czas przeżycia [silna, A]. <p>Miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego bez przerzutów, nie poddany wcześniej kastracji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się leczenia kastracyjnego w monoterapii [wysoka, silna]; • ADT + ABI + prednizolon [wysoka, silna]; • ADT + antyandrogen I. generacji (nilutamid, flutamid lub bikalutamid) w przypadku braku dostępu do ABI [wysoka, umiarkowana]; • wczesna natychmiastowa terapia ADT może być zaoferowana chorym bez wcześniejszego leczenia miejscowego, którzy nie wyrażają zgody lub u których istnieją przeciwwskazania do radioterapii [pośrednia, umiarkowana]. <p>Przerzutowy rak gruczołu krokowego u chorych nie poddanych kastracji</p> <p><u>U chorych na przerzutowego raka prostaty niepoddanych kastracji opcje terapeutyczne obejmują [brak dowodów, silna]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC + ADT; • ABI + ADT; • ENZ + ADT; • APA + ADT; • Darolutamid + ADT; <p>ADT + DOC</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC + ADT u chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i chorobą o dużej objętości nie poddanych kastracji, zgodnie z definicją CHARTED, którzy są kandydatami do leczenia chemioterapią ale nie chcą lub nie mogą otrzymać terapii potrójnej (np. z powodu ograniczeń ubezpieczeniowych) [wysoka, silna dla chorych z chorobą o dużej objętości]; • DOC + ADT z ABI i prednizolem u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego <i>de novo</i> o dużej objętości [wysoka, silna dla chorych z chorobą o dużej objętości];

¹⁴ Wytyczne dla miejscowo zaawansowanego rak gruczołu krokowego bez przerzutów, nie poddanego wcześniej kastracji oraz dla przerzutowego raka gruczołu krokowego

¹⁵ Wytyczne dla raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • DOC + ADT z darolutamidem¹⁶ u chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami <i>de novo</i> [wysoka, silna]; • ADT + DOC nie zaleca się u chorych z chorobą przerzutową o małej objętości [wysoka, silna dla chorych z chorobą o małej objętości]; • Zalecany schemat podawania DOC to 6 dawek podawanych w odstępach 3-tygodniowych w dawce 75 mg/m² w monoterapii (zgodnie z CHAARTED) lub z prednizolonem (zgodnie z STAMPEDE¹⁷) [wysoka, silna]; <p><u>ADT + ABI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodanie ABI do ADT należy zaproponować chorym z przerzutami <i>de novo</i> i rakiem wysokiego ryzyka niepoddanym kastracji [wysoka, silna dla chorych wysokiego ryzyka] oraz chorym z przerzutami <i>de novo</i> niskiego ryzyka nie poddanym kastracji [wysoka, umiarkowana dla chorych niskiego ryzyka]; • Zalecany schemat to 1000 mg ABI z prednizolonem lub 5 mg prednizonu raz dziennie, aż do udokumentowania progresji choroby [wysoka, silna]; <p><u>ADT + ENZ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z <i>de novo</i>, jak i tych, którzy otrzymali wcześniejsze terapię choroby ograniczonej do narządu, tj. radykalna prostatektomia lub radioterapia [wysoka, silna]; • Rekomendowany schemat ADT + ENZ (160 mg dziennie) [wysoka, silna]; <p><u>ADT + APA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z <i>de novo</i>, jak i tych, którzy otrzymali wcześniejsze terapię choroby ograniczonej do narządu, tj. radykalna prostatektomia lub radioterapia [wysoka, silna]; • Zalecany schemat to ADT + APA (240 mg dziennie) [wysoka, silna]. <p>Rak gruczołu krokowego bez przerzutów z biochemicznym nawrotem</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT jako terapię przerywaną można zaproponować mężczyznom z rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów z biochemicznym nawrotem po radykalnej prostatektomii i/lub radioterapii [wysoka, silna]; • Aktywny nadzór można zaproponować mężczyznom z biochemicznie nawracającym rakiem prostaty bez przerzutów niskiego ryzyka [wysoka, silna];
AUA 2023	<p>U chorych na mHSCP zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADT w skojarzeniu z agonistami/antagonistami LHRH lub kastracją chirurgiczną [silna; B]. Kastracyjny poziom testosteronu (<50 ng/dl) można osiągnąć za pomocą analogów LHRH, antagonistów hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) lub orchiektomii. Antagoniści GnRH i orchiektomia w monoterapii cechują się szybkością działania i pozwalają uniknąć tzw. efektu <i>flare</i>, czyli czasowego wzrostu poziomu testosteronu, który obserwuje się w przypadku analogów LHRH; • Kontynuację ADT w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną na szlak receptora androgenowego (AR):

¹⁶ darolutamid (600 mg jako dwie tabletki 300 mg doustnie z jedzeniem) dwa razy na dobę (do całkowitej dawki dobowej 1200 mg) [wysoka, silna]

¹⁷ *Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • ABI + prednizon [silna; A]; • APA [silna; A]; • ENZ [silna; A]. <ul style="list-style-type: none"> • Kontynuację ADT w skojarzeniu z chemioterapią – DOC [silna; A]; • U wybranych chorych z mHSPC <i>de novo</i> należy oferować ADT w połączeniu z DOC i ABI [silna; A] z prednizonem lub darolutamidem [silna; B]; • U wybranych chorych na mHSPC z przerzutami o małej objętości (ang. <i>low volume</i>), opcją terapeutyczną jest pierwotna radioterapia prostaty w skojarzeniu z ADT [warunkowa; C]; • Nie zaleca się stosowania antyandrogenów I. generacji (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu) w skojarzeniu z agonistami LHRH u chorych na mHSPC, za wyjątkiem terapii blokującej czasowy wzrost testosteronu (ang. <i>flare</i>) [silna; A]; • U chorych na mHSCP nie zaleca się stosowania doustnej terapii ukierunkowanej na AR tj. ABI w skojarzeniu z prednizonem, APA, bikalutamidem, darolutamidem, ENZ, flutamidu, nilutamidu) w monoterapii [opinia eksperta]; • Nie zaleca się niesteroidowej terapii antyandrogenowej bez ADT w zaawansowanym raku gruczołu krokowego. <p>Rak gruczołu krokowego bez przerzutów z biochemicznym nawrotem</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaproponować obserwację lub udział w badaniu klinicznym; • Nie należy rozpoczynać rutynowo leczenia ADT; • Można zaoferować przerywaną ADT zamiast ciągłej ADT, jeśli leczenie rozpoczęto przy braku choroby przerzutowej.
NICE 2021	<p>Rak ograniczony do gruczołu krokowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego zaleca się aktywną obserwację, radykalną prostatektomię lub radykalną radioterapię; <p><i>Grupa 1 wg ISUP</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktywna obserwacja; • Należy rozważyć radykalną prostatektomię lub radykalną radioterapię jeśli aktywna obserwacja jest nieodpowiednia lub chory nie wyraził na nią zgody. <p><i>Grupa 2 wg ISUP</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Choremu można zaproponować aktywną obserwację, radykalną prostatektomię lub radykalną radioterapię (jeśli konieczne). <p><i>Grupa 3 wg ISUP</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się radykalną prostatektomię lub radykalną radioterapię; • Należy rozważyć aktywną obserwację u chorych, którzy nie zdecydowali się na radykalne leczenie; <p><i>Grupa 4-5 wg ISUP</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się aktywnej obserwacji; • Zaleca się radykalną prostatektomię lub radykalną radioterapię, gdy istnieje prawdopodobieństwo, że chory może być obserwowany w dłuższym horyzoncie czasowym;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych w grupie 4-5 wg ISUP można rozważyć ADT przez okres 3 lat; • U chorych w grupie 4-5 wg ISUP nie zaleca się brachyterapii; <p><i>Grupa 2-5 wg ISUP</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych wysokiego ryzyka zaleca się stosowanie radikalnej radioterapii + ADT, zamiast radykalnej radioterapii lub ADT w monoterapii. Terapię ADT należy stosować 6 miesięcy przed, w trakcie lub po EBRT; • Można rozważyć EBRT + brachyterapię (nie zaleca się brachyterapii w monoterapii u chorych wysokiego ryzyka z rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego); <p>Miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się aktywnej obserwacji u chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym w grupie 4-5 wg ISUP; • U chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym w grupie 4-5 wg ISUP zaleca się radykalną prostatektomię lub radykalną radioterapię, gdy istnieje prawdopodobieństwo, że chory może być obserwowany w dłuższym horyzoncie czasowym; • Radioterapię miednicy można rozważyć u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem, którzy otrzymali neoadjuwantową terapię hormonalną i radykalną RT, u których ryzyko zajęcia węzłów chłonnych $\geq 15\%$; • Nie zaleca się adjuwantowej terapii hormonalnej oprócz radykalnej prostatektomii poza badaniem klinicznym; • Nie zaleca się natychmiastowej radioterapii pooperacyjnej po radykalnej prostatektomii poza badaniem klinicznym; • Nie zaleca się krioterapii i HIFU poza badaniem klinicznym; • U chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym w grupie 2-5 wg ISUP zaleca się terapię skojarzoną ADT z radioterapią zamiast radykalnej radioterapii lub ADT w monoterapii; • U chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym w grupie 2-5 wg ISUP zaleca się 6-miesięczną ADT przed, w trakcie lub po EBRT; • U chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym w grupie 2-5 wg ISUP można rozważyć brachyterapię + EBRT; • U chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym w grupie 4-5 wg ISUP można rozważyć ADT przez okres 3 lat; • U chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym w grupie 4-5 wg ISUP nie zaleca się brachyterapii; <p>Rak gruczołu krokowego bez przerzutów</p> <ul style="list-style-type: none"> • Można rozważyć DOC, u chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem prostaty bez przerzutów, którzy¹⁸: <ul style="list-style-type: none"> • rozpoczęli długoterminową terapię ADT oraz • nie mają istotnych chorób współistniejących oraz • mają chorobę wysokiego ryzyka tj. CS=T3/T4 lub wynik w skali Gleason 8-10 lub PSA >40 ng/ml;

¹⁸ Wskazanie obecnie niezarejestrowane. NICE zalecił stosowanie docetakselu w oparciu o dowody wskazujące, że docetaksel poprawia m.in. przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji klinicznej u chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem prostaty z przerzutami, którzy rozpoczynają długoterminową terapię hormonalną

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> leczenie DOC należy rozpocząć w czasie 12 tyg. od rozpoczęcia terapii ADT w 6. 3-tygodniowych cyklach w dawce 75 mg/m² (+/- prednizon dawkowany codziennie); należy rozważyć terapię przerywaną u chorych stosujących długotrwałą terapię ADT (nie w leczeniu adjuwantowym). <p>Przerzutowy rak gruczołu krokowego</p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych nowo rozpoznanych, bez istotnych chorób współistniejących należy zaproponować chemioterapię DOC: <ul style="list-style-type: none"> rozpocząć leczenie w czasie 12 tygodni od rozpoczęcia terapii ADT; oraz 6 cykli 3-tygodniowych w dawce 75 mg/m² (z lub bez prednizonu codziennie); Jako alternatywę dla ciągłej terapii LHRH należy zaproponować obustronną orchiektomię; <u>Nie należy stosować całkowitej blokady androgenowej jako terapii I. linii;</u> Chorzy, którzy są w stanie zaakceptować niekorzystny wpływ na przeżycie całkowite i ginekomastię w celu zachowania funkcji seksualnych, można zaproponować monoterapię bikalutamidem (150 mg); ADT i przerwanie leczenia bikalutamidem u chorych, którzy przyjmują bikalutamid w monoterapii i nie utrzymują zadowolających funkcji seksualnych.
<p>ESMO 2020 i ESMO 2023</p>	<p>Rak wysokiego ryzyka ograniczony do gruczołu krokowego</p> <p>U chorych zaleca się następujący schemat leczenia: (1) długoterminowa ADT + radykalna RT +/- neoadjuwantowany DOC lub (2) radykalna prostatektomia + PLND;</p> <ul style="list-style-type: none"> zaleca się baczna obserwację (ang. <i>watchful waiting</i>) z opóźnioną terapię ADT w leczeniu objawowej progresji u chorych, którzy nie wyrażają zgody lub nie kwalifikują się do radykalnego leczenia [I, A]; ADT w monoterapii nie jest zalecane jako terapia standardowa we wstępnym leczeniu raka prostaty bez przerzutów [I, D]; EBRT + ADT z ABI+prednizon u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego M0 o bardzo wysokim ryzyku (zdefiniowanym przez chorobę N1 lub co najmniej dwa czynniki ryzyka spośród T3-T4, PSA >40 ng/ml, wynik w skali Gleasona 8-10) [I, B]; Mężczyźni otrzymujący radykalną RT z powodu choroby bardzo wysokiego ryzyka powinni otrzymać długotrwałą ADT (24-36 miesięcy) z ABI+prednizonem (24 miesiące) [I, B]; neoadjuwantowy DOC u młodych mężczyzn, kwalifikujących się do leczenia [I, C]; radykalna prostatektomia + PLND jest zalecana u wybranych chorych wysokiego ryzyka [III, B]; adjuwantowa RT po radykalnej prostatektomii nie jest rutynowo zalecana [I, B]. <p>Miejscowo zaawansowany rak prostaty</p> <p>U chorych zaleca się następujący schemat leczenia: (1) neoadjuwantowa ADT + radykalna RT + adjuwantowa ADT +/- neoadjuwantowany DOC lub (2) radykalna prostatektomia + PLND;</p> <ul style="list-style-type: none"> zaleca się baczna obserwację (ang. <i>watchful waiting</i>) z opóźnioną terapię ADT w leczeniu objawowej progresji u chorych, którzy nie wyrażają zgody lub nie kwalifikują się do radykalnego leczenia [I, A]; ADT w monoterapii nie jest zalecane jako terapia standardowa we wstępnym leczeniu raka prostaty bez przerzutów [I, D]; EBRT + ADT [I, B]; radykalna prostatektomia + PLND jest zalecana u wybranych chorych wysokiego ryzyka [III, B];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [Siła zalecenia; poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • adjuwantowa RT po radykalnej prostatektomii nie jest rutynowo zalecana [I, B]. <p>Rak gruczołu krokowego z przerzutami dotychczas nieleczony terapią hormonalną (mHNPC ang. <i>metastatic hormone-naive prostate cancer</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W I. linii leczenia zaleca się terapię ADT z DOC, ABI, prednizonem u sprawnych mężczyzn, zwłaszcza u tych z licznymi przerzutami do kości (>3) lub przerzutami do narządów trzewnych [I, B]; • W I. linii leczenia zaleca się terapię ADT z DOC, darolutamidem u chorych z mHSPC <i>de novo</i> i u tych, u których doszło do progresji do choroby przerzutowej [I, B]; • W I. linii leczenia zaleca się terapię ADT w skojarzeniu z ABI + prednizonem, APA, ENZ [I, A]; • ADT w monoterapii powinna być stosowana tylko u wrażliwych mężczyzn, którzy nie tolerują intensyfikacji leczenia [III, C]; • U chorych z małą objętościową guza (ang. <i>low volume</i>) zaleca się radioterapię w skojarzeniu z leczeniem systemowym w leczeniu guza pierwotnego [I, A]; • ADT w monoterapii jest zalecane w I. linii leczenia systemowego mHNPC u mężczyzn, u których istnieją przeciwwskazania do terapii ABI, APA, ENZ i DOC [III, A]; • W przypadku mężczyzn rozpoczynających leczenie ADT zaleca się postępowanie zapobiegające utracie masy kostnej spowodowanej terapią przeciwnowotworową (CTIBL).

AUA 2023

Siła rekomendacji

Silna rekomendacja – znaczna korzyść lub szkoda netto

Umiarkowana rekomendacja – umiarkowana korzyść lub szkoda netto

Warunkowa rekomendacja – korzyść netto lub szkoda porównywalna z innymi opcjami

Zasada kliniczna – oświadczenie, które jest szeroko uzgodnione przez urologów lub innych klinicystów, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej lub nie

Opinia eksperta – oświadczenie, osiągnięte w drodze konsensusu panelu ekspertów, oparte na szkoleniu klinicznym, doświadczeniu, wiedzy i ocenie, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej lub nie

Poziom dowodów

A – dowody wysokiej jakości (pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowania efektu)

B – dowody umiarkowanej jakości (umiarkowana pewność odnośnie szacunku efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie bliski oszacowaniu efektu, ale istnieje możliwość, że jest on znacząco różny)

C – dowody niskiej/bardzo niskiej jakości (zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone. Rzeczywisty skutek może znacznie różnić się od oszacowania efektu/bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu. Rzeczywisty skutek prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego wpływu)

EAU 2023

Siła rekomendacji:

zastosowano zmodyfikowaną metodykę GRADE¹⁹; siłę rekomendacji oceniano jako „słabą” lub „silną”, w oparciu o wyniki z internetowego formularza oceny siły rekomendacji, dołączonego do każdego zalecenia opracowywanego przez panel ekspertów w ramach wytycznych; decyzje podejmowano na podstawie oceny kluczowych elementów, tj.: 1. ogólna jakość istniejących dowodów; 2. wielkość efektu (efekty indywidualne lub łączone); 3. pewność wyników (dokładność, spójność, heterogeniczność i inne czynniki statystyczne lub związane z badaniem); 4. równowaga między pożądanymi a niepożądanymi wynikami; 5. wpływ na punkty końcowe dot. chorych i preferencje chorych dot. interwencji; 6. pewność odnośnie wartości punktów końcowych dot. chorych i ich preferencji. Siła każdego zalecenia oparta jest na równowadze pomiędzy pożądanymi a niepożądanymi konsekwencjami zastosowania alternatywnych strategii, jakości dowodów (w tym pewności szacunków) oraz natury i zmienności punktów końcowych dot. chorego i jego preferencji

ESMO 2020/2023

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazujących korzyści istotne klinicznie – stanowczo rekomendowane;

B – rekomendacja oparta na dowodach o średniej lub wysokiej jakości wykazujących ograniczone korzyści kliniczne – ogólnie rekomendowane.

C – rekomendacja oparta na dowodach o niewystarczającej jakości wykazujących na skuteczność lub brak przewagi korzyści nad ryzykiem – rekomendowane opcjonalnie

D – rekomendacja oparta na dowodach o średniej jakości wskazujących na ograniczoną skuteczność lub niekorzystne skutki, ogólnie nierekomendowane

E – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazujących na brak skuteczności lub niekorzystne skutki, stanowczo nierekomendowane

Siła dowodów:

I – dowody naukowe z co najmniej 1 dużego randomizowanego badania klinicznego (RCT, ang. randomized controlled trial) dobrej jakości (niskie ryzyko błędów metodologicznych) lub z metaanaliz opartych na dobrze zaprojektowanych, homogenicznych randomizowanych badaniach klinicznych;

II – dowody naukowe z kilku randomizowanych badań klinicznych z niską próbą z ryzykiem występowania błędów metodologicznych (niska jakość badań) lub z metaanaliz opartych na takich badaniach ze stwierdzoną ich heterogenicznością.

III – dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych

IV – dowody naukowe z retrospektywnych badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych

V – dowody oparte na badaniach bez grupy kontrolnej, opisach przypadków, opiniach ekspertów

NCCN 2023

Siła rekomendacji:

1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

2B – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

3 – oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność NCCN do zasadności stosowania interwencji

ASCO 2023/2018

Poziom dowodów:

¹⁹ ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

Wysoki – wysoki poziom pewności, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto oraz że dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu netto.

Umiarkowany – umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu netto, jednak mogą zmienić wielkość efektu netto

Niski – niska pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i / lub kierunek tego efektu netto.

Niewystarczający – dowody są niewystarczające, aby określić prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą lepiej określić temat. Zastosowanie zgodnej opinii ekspertów jest uzasadnione w celu uzyskania informacji o wynikach związanych z tematem

Siła zalecania:

Mocne – istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepsze praktyki. Opiera się na (1) mocnych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko); (2) spójne wyniki, bez wyjątków lub z niewielkimi wyjątkami; (3) niewielkie obawy dotyczące jakości badań lub ich brak; i / lub (4) zakres zgody Panelu Ekspertów

Umiarkowane – istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepsze praktyki. Opiera się na (1) dobrych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko); (2) spójne wyniki, z niewielkimi i / lub nielicznymi wyjątkami; (3) drobne i / lub nieliczne obawy dotyczące jakości badań; i / lub (4) zakres zgody Panelu Ekspertów

Słabe – istnieje pewne przekonanie, że zalecenie to zawiera najlepsze aktualne wytyczne dotyczące praktyki. Opiera się na (1) ograniczonych dowodach na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko); (2) spójne wyniki, ale z ważnymi wyjątkami; (3) obawy dotyczące jakości badań; i / lub (4) zakres zgody Panelu Ekspertów

SEOM 2022

Poziom dowodów

I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności

II – dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolowanych (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka) lub z wielu analiz szeregów czasowych lub spektakularnych wyników z niekontrolowanych eksperymentów

III – dowody z opinii szanowanych autorytetów opartych na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komisji ekspertów

Siła rekomendacji

A – mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane

B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane

C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub zagrożeń opcja

D – umiarkowane dowody na skuteczność lub działania niepożądane, generalnie nie rekomendowane

E – silne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na działania niepożądane, nigdy nie rekomendowane

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W raporcie „Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego”, opracowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wskazano, że ryzyko nawrotu nowotworu określa się na podstawie zaawansowania nowotworu, wskaźnika Gleasona oraz wartości stężenia PSA. Od stopnia ryzyka, biologicznego wieku chorego, przewidywanego czasu przeżycia i chorób współistniejących, a także preferencji chorego zależy sposób postępowania z chorym. Interwencje zależnie od stopnia zaawansowania w populacji docelowej obejmują:

- **w raku gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (choroba ograniczona do narządu):**
 - baczna obserwację (leczenie paliatywne);
 - leczenie chirurgiczne:
 - prostatektomię radykalną z PLND (metodą otwartą, metodą laparoskopową, przy użyciu robota, lub w skojarzeniu lub nie z innymi terapiami);
 - orchiektomię;
 - radioterapię:
 - EBRT + ADT neoadjuwantową długoterminową;
 - EBRT + ADT adjuwantową długoterminową;
 - EBRT + ADT + wzmocnioną brachyterapię (HDR/LDR);
 - brachyterapię + radioterapię;
 - brachyterapię LDR + teleradioterapię;
 - brachyterapię + ADT;
 - SBRT + ADT;
 - farmakoterapię hormonalną:
 - neoadjuwantową, towarzyszącą, adjuwantową skojarzoną z radioterapią;
 - adjuwantową skojarzoną z chemioterapią;
 - monoterapię (jeśli brak możliwości/woli chorego do innego leczenia; dla chorego objawowego);
 - chemioterapię (docetaksel);
- **w lokalnie zaawansowanym raku gruczołu krokowego (z przerzutami do węzłów chłonnych):**
 - baczna obserwację (leczenie paliatywne);
 - leczenie chirurgiczne:

- prostatektomię radykalną z PLND (metodą otwartą, metodą laparoskopową, przy użyciu robota, lub w skojarzeniu lub nie z innymi terapiami, w skojarzeniu z ADT adjuwantową, np. bikalutamid, goserelina);
- orchiektomię;
- radioterapię:
 - EBRT + ADT neoadjuwantową długoterminową;
 - EBRT + ADT adjuwantową długoterminową;
 - IMRT/VMAT + ADT adjuwantową długoterminową;
 - hipofrakcjonowanie IMRT;
- farmakoterapię hormonalną:
 - neoadjuwantową, adjuwantową skojarzoną z radioterapią;
 - ADT adjuwantową skojarzoną z prostatektomią (bikalutamid, goserelina);
 - monoterapię (jeśli brak możliwości/woli pacjenta do innego leczenia);
 - dla chorego objawowego) (bikalutamid, goserelina);
- chemioterapię (docetaksel);
- **w raku gruczołu krokowego z przerzutami odległymi:**
 - baczna obserwację (leczenie paliatywne);
 - radioterapię (jeśli mała liczba przerzutów);
 - farmakoterapię hormonalną:
 - kastrację + radioterapię;
 - kastrację hormonalną + chemioterapię (docetaksel);
 - kastrację + octan abirateronu i prednizon;
 - agonistów LHRH + antyandrogeny (goserelina + flutamid);
 - kastrację + antyandrogeny;
 - monoterapię antyandrogenami;
 - chemioterapię:
 - monoterapię (docetaksel);
 - chemioterapię + hormonoterapię (jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku choroby przerzutowej, nieleczonej hormonalnie) [AOTMiT 2019].

W raporcie AOTMiT podkreślono, że poszczególne metody farmakoterapii stosowane są w zależności od stopnia zaawansowania choroby i obejmują: hormonoterapię, chemioterapię (leczenie cytotoksyczne) oraz radiofarmaceutyki [AOTMiT 2019].

Terapia hormonalna stanowi standard leczenia zaawansowanego raka stercza i jest skuteczną opcją terapeutyczną w obniżaniu stężenia testosteronu w surowicy poniżej tzw. wartości

kastracyjnej (stosowane są dwie wartości: 50 ng/dl lub 20 ng/dl). Leczenie farmakologiczne zazwyczaj nie jest zalecane w niższych stadiach zaawansowania choroby. Podstawę farmakoterapii stanowi hormonoterapia, zwykle zalecana dopiero w momencie pojawienia się objawów, głównie jako leczenie wspomagające inne metody oraz w leczeniu paliatywnym w celu przedłużenia życia. Monoterapia może jedynie opóźnić rozwój choroby i zmniejszać objawy, nie prowadzi jednak do wyleczenia i nie jest zalecana w niższych stadiach zaawansowania. Monoterapię zwykle stosuje się u chorych, którzy nie chcą lub nie mogą być poddani innej metodzie leczenia. Terapia hormonalna stanowi dopełnienie pozostałych sposobów leczenia jako przygotowanie (terapia neoadjuwantowa) lub wspomaganie w trakcie (terapia adjuwantowa), np. radioterapii [AOTMiT 2019].

W leczeniu paliatywnym hormonoterapia zmniejsza objawy i przedłuża życie, obecnie w wyższych stadiach zaawansowania choroby stosuje się również substancje o innych niż standardowe dla pozostałych leków hormonalnych mechanizmach działania, które mogą stanowić alternatywę dla chemioterapii. Leki cytotoksyczne podawane są chorym z przerzutami, co z reguły połączone jest z hormonoterapią, a radiofarmaceutyki znajdują zastosowanie u chorych z przerzutami do kości [AOTMiT 2019].

Podobne zalecenia opublikowano w wytycznych dotyczących praktyki klinicznej w raku prostaty wydanych przez Międzynarodowy Panel Ekspertów w 2020 roku. Zależnie od stopnia zaawansowania zaleca się następujące opcje terapeutyczne:

- **radikalne leczenie miejscowo zaawansowanej choroby:**
 - **ADT długoterminową przez co najmniej 2 lata;**
 - **monoterapię ADT** – wyłącznie u chorych, którzy nie chcą lub nie mogą otrzymać miejscowego leczenia, jeśli mają czas podwojenia PSA 50 ng / ml, słabo zróżnicowany guz lub kłopotliwe objawy związane z chorobą miejscową;
 - **miejscowe leczenie** (radykałna prostatektomia lub EBRT) oraz długoterminowe ADT – u chorych z kliniczną chorobą N1 (cN1);
- **leczenie uzupełniające po radykalnej prostatektomii, u chorych z zajęciem węzłów chłonnych (pN +)** po rozszerzonym preparowaniu węzłów chłonnych na podstawie cech zajęcia węzłów:
 - **adiuwantowa ADT;**
 - **adiuwantowa ADT z dodatkową radioterapią;**

- obserwacja (postępowanie w oczekiwaniu) u chorego po elektywnym wycięciu węzłów chłonnych (eLND) i ≤2 węzłach z zajęciem mikroskopowym, a także PSA;
- **leczenie pierwszej linii w przerzutach:**
 - **natychmiastowe leczenie systemowe ADT** – w przypadku chorych z objawami M1 w celu złagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka potencjalnych poważnych następstw zaawansowanej choroby (ucisk rdzenia kręgowego, patologiczne złamanie, niedrożność moczowodu);
 - **zabieg chirurgiczny i/lub miejscową radioterapię** – w przypadku chorych z chorobą M1 i objawami zagrażających powikłań, takich jak ucisk rdzenia kręgowego lub patologiczne złamanie;
 - **ADT w połączeniu z docetakselem** – w przypadku chorych, u których pierwszy objaw jest chorobą M1 i którzy mogą otrzymać docetaksel. Nie należy podawać monoterapii antagonistą receptora androgenowego chorym z chorobą M1;
 - **ADT w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem, apalutamidem lub enzalutamidem** – w przypadku chorych, u których pierwszy objaw jest chorobą M1 i którzy mogą otrzymać ten schemat;
 - **ADT w połączeniu z radioterapią prostaty** – w przypadku chorych, u których pierwszy objaw jest chorobą M1 i mają małą objętość. Nie należy oferować ADT w połączeniu z jakimkolwiek miejscowym leczeniem radioterapią lub zabiegiem chirurgicznym chorym z dużą objętością choroby M1 poza badaniami klinicznymi, z wyjątkiem kontroli objawów [Soboń 2020].

Należy podkreślić, że obustronna orchiektomia, choć stanowi opcję terapeutyczną w niektórych sytuacjach klinicznych (np. przy kompresji rdzenia kręgowego spowodowanej przez przerzuty raka stercza do kręgosłupa), to obecnie jednak większość chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego poddawanych jest kastracji farmakologicznej. Kastracja farmakologiczna, w przeciwieństwie do kastracji chirurgicznej, jest odwracalna, co umożliwia jej zastosowanie w terapii przerywanej. Ponadto część mężczyzn traktuje kastrację chirurgiczną jako istotne upośledzenie ich męskości i nie jest chętna poddać się takiemu postępowaniu. Ze względu na duże okaleczenie mężczyzny w związku z przeprowadzeniem takiej operacji oraz ze względu na możliwość przeprowadzenia kastracji farmakologicznej, orchiektomia jest obecnie rzadko wykonywana, zwykle jako jedna z ostatnich metod leczenia, kiedy inne metody nie przynoszą już korzyści. Kastracja farmakologiczna stanowi obecnie najczęściej stosowaną formę ADT [EAU 2023, Borkowski 2019, Madej 2015].

3.7.3. Terapie dostępne w Polsce

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 marca 2023 r.* obecnie, wśród wymienionych opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne kliniczne, w Polsce ze środków publicznych finansowane są leki zawierające następujące substancje czynne:

- należące do ADT: goserelina, leuprorelina, tryptorelina, degareliks;
- należące do niesteroidowych antyandrogenów I generacji: flutamid, bicalutamid
- należące do antyandrogenów II generacji: octan abirateronu + prednizon lub apalutamid lub enzalutamid lub darolutamid;
- w ramach chemioterapii: docetaksel.

Ponadto, w ramach świadczeń opieki zdrowotnej finansowane są radioterapia (EBRT), radykalna prostatektomia oraz orchiektomia.

Poniższa tabela zawiera zestawienie leków finansowanych w Polsce, w raku gruczołu krokowego.

Tabela 7.
Technologie medyczne stosowane w terapii raka gruczołu krokowego

Terapia		Finansowanie
ADT	Goserelina (np. Reseligo®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> • <u>wskazanie</u>: m.in. rak prostaty • <u>poziom odpłatności</u>: ryczałt
	Histrelina (Vantas®)	Lek niedopuszczony do obrotu w Polsce.
	Leuprorelina (np. Eligard®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> • <u>wskazanie</u>: m.in. rak prostaty • <u>poziom odpłatności</u>: ryczałt
	Tryptorelina (Diphereline SR®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> • <u>wskazanie</u>: m.in. rak prostaty • <u>poziom odpłatności</u>: ryczałt
	Degareliks (Firmagon®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> • <u>wskazanie</u>: zaawansowany²⁰ hormonozależny rak gruczołu krokowego • <u>poziom odpłatności</u>: ryczałt
	Relugoliks (Orgovyx®)	Brak refundacji ze środków publicznych.

²⁰ zaawansowany rak prostaty oznacza, że rak rozprzestrzenił się poza gruczoł krokowy do niektórych węzłów chłonnych, ale nie do innych narządów [ChPL Firmagon® EPAR 2020]

Terapia		Finansowanie
Niesteroidowy antyandrogen I generacji	Nilutamid (np. Nilandron®)	Lek niedopuszczony do obrotu w Polsce.
	Flutamid (np. Apo-Flutam®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: nowotwory złośliwe <u>poziom odpłatności</u>: bezpłatny do limitu
	Bikalutamid (np. Bicalutamide Accor®)	W ramach katalogu chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: załącznik C.2., nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61) <u>poziom odpłatności</u>: bezpłatny
Antyandrogen II generacji	Octan abirateronu (np. Zytiga®)	W ramach katalogu chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: załącznik C.87.a. oraz C.87.b., nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61) <u>poziom odpłatności</u>: bezpłatny
	Enzalutamid (np. Xtandi®)	Produkt leczniczy niefinansowany w ramach rozpatrywanej populacji. Produkt leczniczy finansowany w Polsce w ramach Program Lekowego B.56 <i>Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego</i> ²¹ .
	Apalutamid (np. Erleada®)	W ramach Program Lekowego B.56 Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61): <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami <u>poziom odpłatności</u>: bezpłatny.
	Darolutamid (np. Nubeqa®)	Produkt leczniczy niefinansowany w ramach rozpatrywanej populacji. Produkt leczniczy finansowany w Polsce w ramach Program Lekowego B.56 <i>Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego</i> ²² .
Steroidy	Prednizon (np. Encorton®)	W ramach refundacji aptecznej: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: nowotwory złośliwe <u>poziom odpłatności</u>: bezpłatny do limitu
Chemioterapia	Docetaksel (np. Docetaxel - Ebewe®)	W ramach katalogu chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> <u>wskazanie</u>: załącznik C.19., m.in. nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61) <u>poziom odpłatności</u>: bezpłatny
Radioterapia		Katalog radioterapii: Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ
Radykalna prostatektomia		Leczenie szpitalne: Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ
Orchiektomia		Leczenie szpitalne: Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ na dzień 1 marca 2023 r; Zarządzenie 21/2023/DSOZ*

²¹ finansowany w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów oraz z przerzutami

²² finansowany w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów

3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Rak gruczołu krokowego stanowi główny problem zdrowia publicznego na całym świecie i jest najpowszechniej występującym nowotworem u mężczyzn w ponad połowie krajów świata [Carlsson 2020]. W Polsce jest pierwszym co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn [KRN 2022]. Wykrywalność raka prostaty systematycznie rośnie, głównie dzięki zwiększeniu popularności badań oznaczających stężenie PSA w surowicy. Zgodnie z szacowanymi danymi na 2020 rok przedstawionymi w raporcie ESMO, wskaźnik śmiertelności w przypadku raka prostaty w Unii Europejskiej wyniesie 10,0 na 100 000, co oznacza spadek o 7,1% od 2015 roku. Równocześnie w raporcie zwrócono uwagę, że w przeciwieństwie do innych krajów europejskich, wskaźnik śmiertelności w Polsce wykazuje tendencję wzrostową. Polska jest jedynym krajem w Unii Europejskiej, w którym od 5 lat obserwuje się wzrost śmiertelności o 18% [Carioli 2020].

Rak prostaty we wczesnych etapach rozwoju przebiega bezobjawowo. W momencie rozpoznania lub wystąpienia pierwszych objawów choroba jest już zaawansowana, co skutkuje mało pomyślnymi rokowaniami dotyczącymi przeżycia chorego [Carlsson 2020, Liu 2021].

Obecnie rak prostaty może być leczony z zamiarem wyleczenia [Slabbaert 2012]. Rokowanie i możliwości leczenia zależą od wielu czynników, m.in.: stopnia zaawansowania raka, występowania chorób współistniejących, wieku i preferencji chorego [NIH_NCI].

Rak gruczołu krokowego powoduje znaczne obniżenie jakości życia, związane z obciążeniem fizycznym i psychicznym chorego i jego rodziny. Wielopłaszczyznowe problemy towarzyszące chorym na raka prostaty wpływają na postrzeganie przez chorego jakości życia. Opieka nad chorym na raka gruczołu krokowego nie powinna ograniczać się jedynie do leczenia danego przypadku medycznego. Ważnym jest uwzględnienie jakości życia chorego. Podkreśla się wagę zrozumienia życzeń i preferencji chorego, aby wybrać optymalną opcję terapeutyczną. Istnieją wyraźne dowody na to, że wciąż wielu chorych jest nieusatysfakcjonowanych z uzyskanych efektów leczenia i wymaga profesjonalnego wsparcia w czasie diagnozy i leczenia raka gruczołu krokowego [PTU 2019].

Większość chorych z zaawansowanym rakiem prostaty doświadcza dobrej odpowiedzi na terapię ADT, jednakże odpowiedź ta nie jest trwała (zależy to od kilku czynników, głównie od agresywności raka prostaty). W pewnym momencie rak prostaty przestaje reagować na

leczenie hormonalne i ulega progresji do raka prostaty opornego na kastrację (CRPC). Dlatego też lepszy wybór leków stosowanych do momentu zabiegu kastracji oraz ulepszenie sekwencji farmakologicznych w fazie wrażliwości na hormony mogą pomóc w opóźnieniu rozwoju CRPC [Slabbaert 2012, Sciarra 2016].

Terapia deprivacji androgenów (ADT) za pomocą agonistów LHRH jest zazwyczaj pierwszym leczeniem systemowym, które jest ogólnie dobrze tolerowane przez chorych. Pomimo to, zastosowanie tej terapii jest często ograniczone ze względu na początkowy wzrost stężenia testosteronu, który może wywołać zaostrzenie choroby (szczególnie w przypadku stosowania agonistów LHRH) [Crawford 2019, Rosario 2016]. Do innych ograniczeń związanych z terapią ADT należą: bolesna droga podania oraz zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [Crawford 2019].

Obecną drogę podania dostępnych agonistów LHRH oraz antagonistów GnRH stanowią iniekcje o powolnym uwalnianiu, możliwe do wykonania tylko przez pracownika ochrony zdrowia w klinice lub w trybie ambulatoryjnym. Wiąże się to z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, zwiększonym obciążeniem klinicznym i związanymi z tym kosztami opieki. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z tym leczeniem istnieje potrzeba przerwania terapii, a ustąpienie zdarzeń niepożądanych może potrwać nawet do kilku miesięcy [ChPL Eligard®, ChPL Zoladex®, ChPL Firmagon®, Crawford 2019]. ADT stosowana za pomocą iniekcji, w tym agonistów LHRH, mogą ponadto opóźnić powrót testosteronu do normalnego zakresu przez miesiące lub lata po zaprzestaniu leczenia. U części chorych kastracja utrzymuje się przez dłuższy okres czasu, co powoduje przedłużony wpływ na jakość życia, nawet gdy terapia nie jest już wymagana [Nascimento 2019].

Istnieje niezaspokojona potrzeba terapii o zwiększonym bezpieczeństwie, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku i/lub z licznymi chorobami współistniejącymi. Chorzy leczeni agonistami LHRH lub antagonistami GnRH są narażeni na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Chociaż ADT wiąże się z 40% wzrostem toksyczności sercowo-naczyniowej, ponad połowa chorych stosujących ADT z istotnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego nie otrzymuje zalecanej w wytycznych terapii statyną [Gan 2020]. Około 25% mężczyzn z rakiem prostaty ma rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową, a ok. 67% znajduje się w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [Davis 2015]. Ponadto choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów wśród mężczyzn z rakiem prostaty, co odpowiada około 17% wszystkich zgonów w całej populacji chorych z rakiem prostaty [Sturgeon 2019].

Terapia doustna zapewnia chorym większą wygodę podania leku [Crawford 2019]. Leki doustne mogą pomóc w ograniczeniu wizyt chorych w placówkach opieki zdrowotnej, a tym samym zmniejszyć obciążenie opieki zdrowotnej i powiązanych z tym problemem kosztów [Crawford 2019]. Doustna droga podania leku może być również preferowana ze względu na szybki powrót testosteronu do stężenia w zakresie normy, a także u chorych w podeszłym wieku (szczególnie z chorobami współistniejącymi i z występującym zanikiem mięśni) [Dearnaley 2020].

Warto podkreślić, że w terapii chorób nowotworowych, możliwych do zastosowania w warunkach domowych, w Polsce największą grupę stanowią leki doustne. Są one bowiem, bardziej preferowane przez chorych, z uwagi na większą wygodę ich stosowania. Leczenie doustne poza tym, że wykazuje taką samą skuteczność jak forma dożylna, pozwala także na uniknięcie wlewów dożylnych, większą aktywność zawodową chorego oraz mniejszą częstość hospitalizacji [Onkoopeka 2018, Radecka 2012]. Obecnie największy wzrost liczby pacjentów z rozpoznaniem rakiem prostaty nastąpił w zakresie świadczeń realizowanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, głównie w poradniach urologicznych posiadających umowy z NFZ. Zgodnie ze stanowiskiem PTU, wzrost zapadalności na raka gruczołu krokowego wskazuje na konieczność pilnego wprowadzania zmian organizacyjno-finansowych w opiece nad chorymi, które będą przyczyniać się do poprawy jakości i skuteczności leczenia. Jak wskazano w raporcie PTU, w przypadku kompleksowej opieki specjalistycznej nad chorym na raka gruczołu krokowego, ośrodkiem koordynującym powinien być oddział urologii z poradnią przyszpitalną, odznaczający się dużym doświadczeniem w wykonywaniu procedur zabiegowych i farmakologicznych związanych z leczeniem tego nowotworu [PTU 2018].

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną mogą stanowić leki z grupy antagonistów GnRH, stosowane doustnie. Leki te, zapewniają szybszą supresję testosteronu i lepszą kontrolę PSA, a także korzystniejszy profil bezpieczeństwa m.in. nie powodują reakcji w miejscu wstrzyknięcia, a ponadto wyniki badań wskazują, że mogą wiązać się z mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych. Zapewniają także szybszy powrót testosteronu do prawidłowego zakresu po przerwaniu leczenia [Shore 2020].

4. Interwencja – relugoliks

Produkt leczniczy Orgovyx® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 29 kwietnia 2022 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Accord Healthcare S.L.U. Produkt leczniczy Orgovyx® dostępny jest w postaci jasnoczerwonych tabletek powlekanych w kształcie migdała o wymiarach 11 mm (długość) na 8 mm (szerokość) z oznaczeniem „R” na jednej stronie i „120” na drugiej stronie. Każda tabletkę powlekana zawiera 120 mg relugoliku.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Orgovyx®

Kod ATC²³	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i powiązane leki Kod ATC: L02BX04
Działanie leku	Relugoliks jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który kompetycyjnie wiąże się z receptorami GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej, zapobiegając wiązaniu hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) przez natywne GnRH oraz sygnalizowaniu ich wydzielania przez te receptory. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia produkcji testosteronu w jądrach. U ludzi stężenia FSH i LH gwałtownie spadają po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Orgovyx®, a stężenia testosteronu ulegają supresji do poziomów niższych niż fizjologiczne. Leczenie nie jest powiązane z początkowymi wzrostami stężeń FSH i LH i następnie testosteronu („potencjalne zaostrzenie objawów”), obserwowanymi po rozpoczęciu leczenia analogiem GnRH. Po odstawieniu leczenia stężenia hormonów przysadkowych i gonadalnych wracają do poziomów fizjologicznych.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Orgovyx® jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Dawkowanie</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Orgovyx® należy rozpoczynać od dawki nasycającej 360 mg (trzy tabletki) w pierwszym dniu, a następnie podawać dawkę 120 mg (jedną tabletkę) raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia.</p> <p>Lekarz może w razie potrzeby zmienić dawkowanie.</p> <p>Relugoliks nie wywołuje wzrostu stężeń testosteronu, w związku z tym nie jest konieczne dodawanie leku przeciwandrogenowego w celu ochrony przed wyrzutem na początku leczenia.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki, produkt leczniczy Orgovyx® należy przyjąć, gdy tylko chory przypomni sobie o tym. W przypadku opóźnienia przyjęcia dawki o ponad 12 godzin nie należy przyjmować dawki pominiętej i następnego dnia należy powrócić do standardowego schematu dawkowania.</p> <p>W przypadku przerwania leczenia produktem leczniczym Orgovyx® na dłużej niż 7 dni należy ponownie rozpocząć leczenie od dawki nasycającej 360 mg w pierwszym dniu, a następnie podawać dawkę 120 mg raz na dobę.</p>

²³ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Orgovyx® stosuje się doustnie. Produkt leczniczy Orgovyx® można przyjmować niezależnie od posiłków. Tabletki należy przyjmować, popijając niewielką ilością płynu, jeśli to konieczne. Należy je połykać w całości.</p> <p><u>Modyfikowanie dawki w celu stosowania wraz z inhibitorami P-glikoproteiny</u></p> <p>Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orgovyx® z doustnymi inhibitorami P-glikoproteiny (P-gp). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy najpierw przyjąć produkt leczniczy Orgovyx® i podawać dawki leków w odstępie co najmniej 6 godzin. Leczenie produktem leczniczym Orgovyx® można przerwać na maksymalnie 2 tygodnie, jeśli wymagany jest krótki cykl leczenia inhibitorem P-gp.</p> <p><u>Modyfikowanie dawki w celu stosowania wraz ze środkami o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A</u></p> <p>Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orgovyx® ze środkami o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym cytochrom P450 (CYP) 3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego Orgovyx® do 240 mg raz na dobę. Po odstawieniu środka o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A należy powrócić do zalecanej dawki 120 mg produktu leczniczego Orgovyx® raz na dobę.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki u chorych w podeszłym wieku.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Stosowanie produktu leczniczego Orgovyx® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest właściwe we wskazaniu leczenia zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego.</p> <p><u>Przedawkowanie</u></p> <p>Nie jest znane swoiste antidotum na wypadek przedawkowania produktu leczniczego Orgovyx®. W razie przedawkowania należy przerwać podawanie produktu leczniczego Orgovyx® i wprowadzić ogólne środki wspomagające aż do zmniejszenia lub ustąpienia wszelkich klinicznych objawów toksyczności przy uwzględnieniu okresu półtrwania wynoszącego 61,5 godziny. Nie zaobserwowano jeszcze żadnych działań niepożądanych w sytuacji przedawkowania. Nie wiadomo, czy relugoliks jest usuwany poprzez hemodializę.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Finansowanie w ramach wykazu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Orgovyx® powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez wyspecjalizowanego lekarza mającego doświadczenie w terapii medycznej raka gruczołu krokowego.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Przeciwwskazania:</u></p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną (relugoliks) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (mannitol, karboksymetyloskrobia sodowa, hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek czerwony, воск carnauba).</p> <p>Produkt leczniczy Orgovyx® nie jest wskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym. Nie może być stosowany u kobiet, które są lub mogą być w ciąży lub które karmią lub mogą karmić piersią.</p> <p><u>Antykoncepcja</u></p>

Nie wiadomo, czy relugoliks lub jego metabolity są obecne w nasieniu. Na podstawie wyników uzyskanych u zwierząt oraz na podstawie mechanizmu działania konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie terapii oraz przez 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Orgovyx®, jeśli chory utrzymuje stosunki seksualne z kobietą w wieku rozrodczym.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania relugoliksu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że ekspozycja na relugoliks we wczesnej ciąży może zwiększyć ryzyko wczesnej utraty ciąży. W oparciu o działanie farmakologiczne nie można wykluczyć szkodliwego wpływu na ciążę.

Karmienie piersią

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że relugoliks jest wydzielany do mleka szczurów w okresie laktacji. Brak dostępnych danych dotyczących obecności relugoliksu lub jego metabolitów w mleku ludzkim ani ich wpływu na dzieci karmione piersią. Nie można wykluczyć wpływu na noworodki/dzieci karmione piersią.

Plodność

Na podstawie wyników uzyskanych u zwierząt i na podstawie mechanizmu działania stwierdzono, że produkt leczniczy Orgovyx® może upośledzać plodność mężczyzn w wieku rozrodczym.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Orgovyx® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zmęczenie i zawroty głowy są bardzo częstymi (zmęczenie) i częstymi (zawroty głowy) działaniami niepożądanymi, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich lekach przyjmowanych przez chorego obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które chory planuje przyjmować. Dotyczy to także leków sprzedawanych bez recepty.

Orgovyx® może zaburzać działanie niektórych leków stosowanych do leczenia zaburzeń rytmu serca lub może zwiększać ryzyko takich zaburzeń po zastosowaniu wraz z niektórymi innymi lekami (np. metadonem stosowanym w celu łagodzenia bólu i jako część detoksykacji po uzależnieniu od narkotyków, antybiotykiem moksyflokscyną, lekami przeciwpowrotowymi stosowanymi do leczenia poważnych schorzeń psychicznych). Inne leki mogą zaburzać wchłanianie relugoliksu, powodując albo zwiększenie jego stężenia we krwi, co może nasilać działania niepożądane, albo zmniejszenie jego stężenia we krwi, co może zmniejszać skuteczność leku Orgovyx®.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orgovyx® i doustnych inhibitorów P-gp. Relugoliks jest substratem P-gp. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Orgovyx® z innymi doustnymi inhibitorami P-gp może także powodować zwiększenie wartości AUC i C_{max}^{24} relugoliksu, a przez to zwiększać ryzyko działań niepożądanych powiązanych z produktem leczniczym Orgovyx®. Do produktów leczniczych będących doustnymi inhibitorami P-gp należą:

- określone leki przeciwwązowe (np. azytromycyna, erytromycyna, klarytromycyna, gentamycyna, tetracyklina);
- leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol);
- leki przeciwnadciśnieniowe (np. karwedilol, werapamil);
- leki przeciwaritmiczne (np. amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidyna);
- leki przeciwdławicowe (np. ranolazyna);
- cyklosporyna;
- inhibitory proteazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. rytonawir, telaprewir).

²⁴ AUC – pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu; C_{max} - maksymalne stężenie w osoczu

	<p>Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Orgovyx® ze środkami o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Orgovyx® z innymi środkami o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A może także skutkować zmniejszeniem wartości AUC i C_{max} relugoliksu, a zatem ograniczać działanie terapeutyczne produktu leczniczego Orgovyx®. Do produktów leczniczych o działaniu indukującym P-gp i silnie indukującym CYP3A4 należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor receptora androgenowego apalutamid; • określone leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital); • leki przeciwzakaźne (np. ryfampicyna, ryfabutyna); • ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>); • inhibitory proteazy HIV lub HCV (np. rytonawir); • nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. efawirenz). <p>Nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic farmakokinetyki relugoliksu jednocześnie podawanego z worykonazolem, atorwastatyną lub lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu w żołądku.</p> <p>Ponieważ leczenie za pomocą deprivacji androgenowej może powodować wydłużenie odstępu QT, należy poddać skrupulatnej ocenie jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Orgovyx® z produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT lub z produktami leczniczymi, które mogą indukować częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i>, takimi jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwarytmiczne produkty lecznicze klasy IA (np. chinidyna, dyzopiramid); • przeciwarytmiczne produkty lecznicze klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid); • metadon; • moksyfloksacylna; • leki przeciwpsychotyczne itp. <p>Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia relugoliksem są fizjologiczne skutki supresji testosteronu, w tym uderzenia gorąca, bóle mięśniowo-szkieletowe i zmęczenie. Do innych bardzo częstych działań niepożądanych należą biegunka i zaparcia.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p><u>Produkt leczniczy Orgovyx® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta.</u> Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p> <p><u>Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Orgovyx® należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u chorego występują dowolne z następujących stanów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia układu krążenia, takie jak zaburzenia rytmu serca (arytmia). Po zastosowaniu leku Orgovyx® ryzyko zaburzenia rytmu serca może być większe. Podczas leczenia lekiem Orgovyx® lekarz może sprawdzać zawartość soli (elektrolitów) w organizmie chorego oraz elektryczną aktywność serca; • należy niezwłocznie poinformować lekarza w razie jakichkolwiek oznak lub objawów, takich jak zawroty głowy, omdlenia, uczucie kołatania lub szybkiego bicia serca (kołatanie serca) lub ból w klatce piersiowej. Mogą to być objawy poważnych zaburzeń rytmu serca; • choroba wątroby. Może być konieczne monitorowanie czynności wątroby. Nie badano stosowania leku Orgovyx® u chorych z ciężką chorobą wątroby; • choroba nerek; • osteoporoza lub jakikolwiek stan wpływający na wytrzymałość kości. Zmniejszenie aktywności testosteronu może prowadzić do ścieńczenia kości; • monitorowanie choroby za pomocą badania krwi w kierunku antygenu swoistego dla prostaty (PSA). <p><u>Wpływ na wydłużenie odstępu QT/QTc</u></p>

	<p>Leczenie za pomocą deprywacji androgenowej może powodować wydłużenie odstępu QT. U chorych z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, jak również u chorych jednocześnie stosujących produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT lekarze powinni przed wprowadzeniem produktu leczniczego Orgovyx® ocenić stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwości rozwoju częstoskurczu typu <i>torsade de pointes</i>.</p> <p><u>Choroba układu sercowo-naczyniowego</u></p> <p>W literaturze medycznej zgłaszano chorobę układu sercowo-naczyniowego, taką jak zawał mięśnia sercowego i udar, u chorych poddawanych leczeniu za pomocą deprywacji androgenowej. Dlatego należy wziąć pod uwagę wszystkie czynniki ryzyka rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego.</p> <p><u>Zmiany gęstości kości</u></p> <p>Długotrwała supresja testosteronu u mężczyzn, którzy przeszli zabieg wycięcia jądra lub byli leczeni agonistą receptora GnRH lub antagonistą GnRH, jest powiązana ze zmniejszoną gęstością kości. U chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka zmniejszona gęstość kości może prowadzić do rozwoju osteoporozy i wzrostu ryzyka złamania kości.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Do długotrwałych badań klinicznych z zastosowaniem relugoliksu nie włączano chorych ze stwierdzonymi lub podejrzanymi schorzeniami wątroby. Obserwowano łagodne i przejściowe wzrosty aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), ale nie towarzyszył temu wzrost stężenia bilirubiny ani nie wiązało się to z objawami klinicznymi. Zaleca się monitorowanie czynności wątroby podczas leczenia chorych ze stwierdzonymi lub podejrzanymi schorzeniami wątroby.</p> <p><u>Ciężkie zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Ekspozycja na relugoliks u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może być zwiększona nawet 2-krotnie. W związku z tym, że mniejsza dawka relugoliksu nie jest dostępna, należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przy podawaniu dawki 120 mg relugoliksu raz na dobę. Nie jest znana ilość relugoliksu usuwana przez hemodializę.</p> <p><u>Monitorowanie antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA)</u></p> <p>Wpływ produktu leczniczego Orgovyx® należy monitorować poprzez sprawdzanie parametrów klinicznych i oznaczanie poziomów antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA) w surowicy.</p> <p><u>Sód</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Orgovyx® nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Orgovyx®, Obwieszczenie MZ

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania relugoliksu

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

Dokonano również wyszukiwania również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji²⁵ wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (*agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii*) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono, żadnej rekomendacji dotyczącej finansowania relugoliksu w populacji dorosłych chorych na zaawansowanego HSPC. Na stronie NICE widnieje jedynie informacja, że rekomendacja oczekuje na opracowanie [NICE 2023].

²⁵ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

W raporcie AOTMiT podkreślono, że poszczególne metody farmakoterapii stosowane są w zależności od stopnia zaawansowania choroby i obejmują: hormonoterapię, chemioterapię oraz radiofarmaceutyki, przy czym terapia hormonalna stanowi standard leczenia zaawansowanego raka stercza [AOTMiT 2019]. Terapia deprivacji androgenów może być stosowana jako leczenie neoadiuwantowe, jednoczasowe lub adiuwantowe. Mimo, że ADT jest standardem leczenia, brakuje dowodów na faworyzowanie któregoś z poszczególnych rodzajów terapii ADT [PTU 2019, Sosnowski 2019].

Terapie ADT mają na celu zredukowanie stężenia androgenów i stanowią dodatek do terapii zasadniczej lub tak jak wspomniano wyżej terapię neoadjuwantową przed terapią zasadniczą lub adjuwantową po terapii zasadniczej.

Tym samym jako komparatory dla relugoliksu w analizowanym wskazaniu należy wskazać inne terapie ADT finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj.: antagonistą LHRH – degareliksem lub agonistą LHRH – leuproreliną lub gosereliną lub tryptoreliną).

Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 3.7, ADT może być stosowana w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi terapiami. **Rodzaj terapii, z którą stosowane jest ADT w skojarzeniu nie ma jednak zasadniczego znaczenia dla analizowanego problemu decyzyjnego. Kluczowy jest rodzaj ADT jakie zostanie zastosowane u danego chorego,**

dlatego też w niniejszym raporcie analiza dotyczy określenia różnicy w efekcie zdrowotnym pomiędzy różnymi rodzajami ADT.

W związku z tym relugoliks (w monoterapii lub w terapii skojarzonej) w praktyce klinicznej może zastąpić inną terapię ADT (w monoterapii lub w terapii skojarzonej).

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego (rozdział 3.7) stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla relugoliku w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są **pozostałe terapie ADT w monoterapii lub w terapii skojarzonej, tj.: antagoniści LHRH (degarelik) lub agoniści LHRH (leuprorelina lub goserelina lub tryptorelina).**

Dobór komparatorów opisano szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Dobór komparatorów dla produktu leczniczego Orgovyx® (relugoliks) w leczeniu zaawansowanego HSPC

Lek		Komparator dla relugoliku	Uwagi
Agoniści LHRH	Goserelina	TAK	Brak uwag
	Leuprorelina	TAK	Brak uwag
	Tryptorelina	TAK	Brak uwag
	Histrelina	NIE	Brak finansowania w warunkach polskich.
Antagoniści LHRH	Degareliks	TAK	Brak uwag
Antyandrogen I generacji	Bikalutamid	NIE	Stosowanie NSAA w skojarzeniu z ADT ograniczone jest do krótkotrwałego podawania na początku terapii w celu uniknięcia zaostrzeń choroby w trakcie terapii agonistami LHRH. <u>W związku z tym NSAA nie stanowi komparatora dla ADT, gdyż jest terapią dodaną.</u>
	Flutamid	NIE	
	Nilutamid	NIE	Brak finansowania w warunkach polskich.
Antyandrogen II generacji	Octan abirateronu	NIE	Octan abirateronu jest finansowany w przypadku leczenia dorosłych chorych na nowo rozpoznanego HSPC wysokiego ryzyka z przerzutami, w skojarzeniu z ADT (leczenie należy rozpocząć najpóźniej po trzech miesiącach od wdrożenia ADT) lub w przypadku leczenia dorosłych chorych na HSPC w połączeniu z ADT początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel. <u>W związku z tym octan abirateronu nie stanowi komparatora dla ADT, gdyż jest terapią dodaną.</u>
	Enzalutamid	NIE	Brak finansowania w warunkach polskich w analizowanej populacji.
	Apalutamid	NIE	Apalutamid jest finansowany w przypadku leczenia dorosłych chorych na HSPC o małym obciążeniu przerzutami. Zgodnie z zapisami Programu lekowego dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprivacją androgenów. <u>W związku z tym apalutamid nie stanowi komparatora dla ADT, gdyż jest terapią dodaną.</u>
	Darolutamid	NIE	Brak finansowania w warunkach polskich w analizowanej populacji.

Lek		Komparator dla relugoliku	Uwagi
Chemioterapia	Docetaksel	NIE	Finansowany w warunkach polskich w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego. W polskich i zagranicznych wytycznych wskazuje się, że ADT można stosować w połączeniu z DOC, pod warunkiem, że chory kwalifikuje się do chemioterapii. <u>W związku z tym DOC nie stanowi komparatora dla ADT, gdyż jest terapią dodaną.</u>
Radioterapia		NIE	Wytyczne wskazują na zastosowanie radioterapii w skojarzeniu z ADT, uznano tym samym, iż radioterapia bez skojarzenia z ADT nie stanowi komparatora REL + RT. <u>W związku z tym radioterapia nie stanowi komparatora dla ADT, gdyż jest terapią dodaną.</u>
Radykalna prostatektomia		NIE	Radykalna prostatektomia z/bez ADT nie stanowi w tym przypadku komparatora dla ADT, ponieważ jest to leczenie zasadnicze z intencją wyleczenia, które mogłoby stanowić komparator dla radykalnej radioterapii. <u>W związku z tym radykalna prostatektomia nie stanowi komparatora dla REL.</u>

5.1. Terapia deprivacji androgenów

Substancje aktywne podawane w ramach terapii deprivacji androgenów to:

- degareliks – antagonist LHRH;
- leuprorelina – agonista LHRH;
- goserelina – agonista LHRH;
- tryptorelina – agonista LHRH.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 7.
Charakterystyka komparatorów²⁶

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Goserelina , Kod ATC: L02AE03 – hormony i zbliżone środki	W Polsce: 31.12.2015 r. Podmiot odpowiedzialny: Alvogen IPCo S.à.r.l.	Goserelina jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny. Długotrwałe podawanie gosereliny powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego 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. U mężczyzn, po upływie około 21 dni od pierwszego wstrzyknięcia produktu o przedłużonym uwalnianiu, stężenia testosteronu zmniejszyły się do wartości charakterystycznych dla stanu kastracji. Supresja utrzymuje się podczas ciągłego leczenia z powtarzaniem dawki co 12 tygodni.	M.in. w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka gruczoły krokowego, jako alternatywa dla kastracji chirurgicznej, w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do leczenia antyandrogenowego pod względem wydłużenia czasu przeżycia.	Jeden implant produktu leczniczego Reseligo® w dawce 3,6 mg podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 28 dni.	Załącznik A1 <u>Wykaz leków refundowanych</u> : m.in. wskazanie: nowotwory złośliwe – rak prostaty; <u>Poziom odpłatności</u> : ryczałt.
Leuprorelina , Kod ATC: L02AE02 – analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	W Polsce: 15.04.2005 r. Podmiot odpowiedzialny: Astellas Pharma Sp. z o.o.	Leuprorelina jest syntetycznym nonapeptydem, agonistą naturalnie występującego hormonu uwalniającego gonadotropinę. Agonista ten, podawany ciągle, hamuje wydzielanie gonadotropiny przez przysadkę i hamuje steroidogenezę w jądrach	Lek jest wskazany w leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego raka gruczoły krokowego oraz, w połączeniu z radioterapią, w leczeniu hormonozależnego raka wysokiego ryzyka	Lek w dawce 22,5 mg stosuje się w postaci podskórnego wstrzyknięcia co trzy miesiące. Po wstrzyknięciu roztworu tworzy się stały rezerwuar produktu leczniczego, co zapewnia	Załącznik A1 <u>Wykaz leków refundowanych</u> : m.in. wskazanie: nowotwory złośliwe – rak prostaty; <u>Poziom odpłatności</u> : ryczałt.

²⁶ przedstawiono przykładowe opisy na podstawie wybranych ChPL oraz Obwieszczenia MZ; leuprorelina dostępna jest także w postaci implantów podskórnych

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		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 chorych.	ograniczonego do gruczołu krokowego i hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego.	ciągłe uwalnianie octanu leuproreliny przez trzy miesiące.	
Tryptorelina , Kod ATC: L02AE04 – analogi gonadoliberyny; tryptorelina.	W Polsce: 31.08.2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Ipsen Pharma	Tryptorelina to syntetyczny dekaeptyd, analog naturalnego hormonu GnRH. Długotrwałe podawanie tryptoreliny, po początkowej stymulacji, powoduje zahamowanie wydzielania hormonów gonadotropowych, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania czynności gonad (jąder i jajników). Podawanie jednej dawki preparatu może na początku leczenia doprowadzić do wzrostu stężenia lutropiny i folitropiny we krwi (początkowa aktywacja), a w konsekwencji do zwiększenia poziomu testosteronu. Kontynuacja leczenia doprowadza do zmniejszenia stężenia lutropiny i folitropiny, a w konsekwencji do obniżenia stężenia hormonów steroidowych w ciągu 20 dni do poziomu odpowiadającego kastracji. Stan ten zależy od czasu podawania preparatu.	M.in. rak gruczołu krokowego. Leczenie raka gruczołu krokowego kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego). Chorzy, którzy uprzednio nie byli poddawani terapii hormonalnej, lepiej reagują na leczenie tryptoreliną.	Jedno wstrzyknięcie domięśniowe lub podskórne preparatu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 11,25 mg co 3 miesiące (12 tygodni).	Załącznik A1 <u>Wykaz leków refundowanych</u> : m.in. wskazanie: nowotwory złośliwe – rak prostaty; <u>Poziom odpłatności</u> : ryczałt.
Degareliks , Kod ATC: L02BX02 – leki stosowane	W Polsce: 17.02.2009 r. Podmiot odpowiedzialny:	Degareliks jest wybiórczym antagonistą GnRH, kompetywnie i odwracalnie wiążącym się z receptorami GnRH przysadki	Lek wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych płci męskiej z zaawansowanym	Dawka początkowa to 240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po	Załącznik A1 <u>Wykaz leków refundowanych</u> : zaawansowany

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze.	Ferring Pharmaceuticals A/S.	mózgowej, tym samym zmniejszając szybko uwalnianie gonadotropin, hormonu luteinizującego i folikulotropowego, zmniejszając przez to wydzielanie testosteronu przez jądra. Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i reaguje na leczenie, które eliminuje źródło androgenów. W przeciwieństwie do agonistów GnRH, antagoniści GnRH nie powodują gwałtownego zwiększenia stężenia LH z występującym następnie gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu (pobudzeniem guza) i możliwym zaostreniem objawów po rozpoczęciu leczenia.	hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.	120 mg każde, natomiast dawka podtrzymująca, stosowana raz w miesiącu to 80 mg podawane jako jedno wstrzyknięcie podskórne. Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać miesiąc po podaniu dawki początkowej.	hormonozależny rak gruczołu krokowego; <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt.

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Efektywność kliniczną interwencji stosowanych w onkologii, ocenia się w oparciu o punkty końcowe:

- zorientowane na chorego, tj. takie, które odzwierciedlają stan samopoczucia i zdrowia lub przeżycia chorego. W badaniach klinicznych dotyczących chorób nowotworowych takimi punktami są m. in. czas przeżycia całkowitego (OS) oraz jakość życia. Wskazują one bowiem bezpośrednie korzyści kliniczne dla chorego, wynikające z zastosowania interwencji terapeutycznej;
- zorientowane na nowotwór, tj. obejmujące markery biologiczne (najczęściej biochemiczne lub histologiczne). Umożliwiają one określenie odpowiedzi na interwencję terapeutyczną.

Skuteczność kliniczną nowych interwencji stosowanych w raku gruczołu krokowego, zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych, ocenia się najczęściej, opierając się na takich punktach końcowych, jak: punkty końcowe związane z PSA (m.in. odpowiedź PSA na leczenie; redukcja PSA o $\geq 50\%$), PFS, OS i jakość życia [Raport HTAR-HTAA 2020].

Standardowym punktem końcowym ocenianym w badaniach dotyczących nowotworów jest przeżycie całkowite (OS), czyli czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. Pozwala na oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia lub zgonu w poszczególnych punktach czasowych, przy uwzględnieniu danych dotyczących chorych, którzy z różnych przyczyn

przedwcześnie zaprzestali udziału w badaniu. Jest to najbardziej klinicznie istotny punkt końcowy, zarówno z perspektywy chorego, jak i klinicysty, gdyż zwiększenie przeżywalności chorych jest celem każdej nowej terapii onkologicznej. Ponadto, zgon (w odniesieniu do OS) jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [Raport HTAR-HTAA 2020, CDiBER 2018].

Pomimo iż OS umożliwia obiektywną ocenę i jest łatwe do określenia, jego głównym ograniczeniem jest konieczność zaangażowania dużej populacji chorych oraz konieczność długotrwałego okresu obserwacji w celu zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń do sformułowania wniosków dotyczących istotności statystycznej. Co ważne, z długotrwałym okresem obserwacji w badaniach prowadzonych na dużych próbach związana jest możliwość stosowania przez chorych kolejnych terapii nowotworowych, które mogą mieć potencjalny wpływ na analizę OS. W związku z tym, wynik OS może nie wiązać się bezpośrednio z zastosowaniem badanej terapii, ponieważ chorzy w przypadku progresji choroby mogą stosować różne schematy terapeutyczne, inne niż badana interwencja. Zastosowanie OS wymaga prowadzenia dłuższej obserwacji niż w przypadku innych punktów końcowych [Raport HTAR-HTAA 2020, CDiBER 2018].

Zastępcze punkty końcowe pozwalają prowadzić badania kliniczne na mniejszej populacji oraz w krótszym okresie obserwacji. Zaletami badań klinicznych z wykorzystaniem surogatów są również: powtarzalność, możliwość częstszych i tańszych pomiarów efektu interwencji, jak również uwzględnienie farmakologii klinicznej i mechanizmów działania leku. Zastępcze punkty końcowe mają istotne znaczenie z punktu widzenia procesu rozwoju nowych cząsteczek. Szczególnym rodzajem surogatów są biomarkery, czyli znaczniki biologiczne, będące obiektywnie mierzalnymi wskaźnikami odzwierciedlającymi przebieg procesów biologicznych (czynniki predykcyjne lub rokownicze) lub odpowiedź farmakologiczną. Biomarkery są powszechnie wykorzystywane w medycynie, należą do nich np. wyniki badań laboratoryjnych. W przypadku raka gruczołu krokowego m.in. mierzy się stężenie testosteronu, PSA i hormonu folikulotropowego.

W raporcie HTAR-HTAA jako zastępczy punkt końcowy wskazuje się wykazanie osiągnięcia i utrzymania kastracyjnego poziomu testosteronu – w przypadku produktów leczniczych mających na celu osiągnięcie kastracji medycznej. Testosteron powinien być rutynowo monitorowany w przypadku chorych leczonych ADT, gdyż istnieje coraz więcej dowodów, iż trwała supresja testosteronu (stężenie testosteronu <50 ng/dl, choć coraz częściej <20 ng/dl) jest korzystna u chorych na raka gruczołu krokowego i wiąże się z wydłużeniem czasu do

wystąpienia oporności na kastrację i zgonu [Raport HTAR-HTAA 2020, Breul 2017, Klotz 2018].

Ocena stężenia PSA może być czynnikiem predykcyjnym dla wystąpienia przerzutów choroby, a w związku z tym dla przeżycia całkowitego chorych [Hussain 2009, Li 2018]. Stężenie PSA to parametr łatwomierzalny i powtarzalny, nie wymagający monitorowania w długim okresie obserwacji [Hussain 2009]. Wykazano, iż obniżenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości początkowych wiąże się z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem [Attard 2018]. Spadek lub wzrost stężenia PSA powinny być dokładnie interpretowane z uwzględnieniem mechanizmu działania odpowiedniej terapii (cytotoksycznej, hormonalnej, immunoterapii itp.), ogólnego obrazu klinicznego chorego (ból, zmiany radiologiczne) [Raport HTAR-HTAA 2020].

Punkty końcowe odnoszące się do jakości życia pozwalają na ocenę stanu fizycznego i psychologicznego chorego, udziału w działaniach społecznych i innych wskaźników samopoczucia, takich jak zdolność do pracy. Oceniają one bezpośrednie korzyści kliniczne dla chorego, będące skutkiem zastosowanej interwencji terapeutycznej. Do zalet badań klinicznych z wykorzystaniem punktów końcowych odnoszących się do jakości życia można zaliczyć: bezpośrednią miarę korzyści klinicznych z perspektywy chorego oraz możliwość oceny skuteczności leczenia z udziałem mniejszej próby chorych w porównaniu do badań oceniających skuteczność w zakresie OS. Jakość życia należy oceniać przy użyciu zwalidowanych skal przeznaczonych dla konkretnego wskazania. Poprawa wyłącznie w odniesieniu do jakości życia nie jest wystarczająca do uzyskania rejestracji danej technologii. Powinna być rozpatrywana jedynie jako dodatkowy dowód potwierdzający skuteczność kliniczną [Raport HTAR-HTAA 2020].

W ramach analizy klinicznej dla relugoliksu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- obniżenie poziomu testosteronu;
- odpowiedź PSA;
- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od oporności na kastrację;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Orgovyx®, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujących ich zakres.

Tabela 8.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli mężczyźni chorzy na zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego (HSPC).</p> <p>Komentarz: zaawansowany rak gruczołu krokowego zostaje rozpoznany w przypadku gdy rak prostaty rozprzestrzenia się poza narząd lub gdy stwierdza się nawrót po zastosowanym leczeniu. W przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego wyszczególnia się trzy główne grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany rak, który rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne poza prostatą, ale nie na odległe części ciała; • rak z przerzutami, który rozprzestrzenił się na bardziej odległe części ciała, takie jak kości lub płuca; • nawracający nowotwór, w przypadku nawrotu po początkowym leczeniu, takim jak operacja lub radioterapia, co potwierdzono w badaniach krwi, badaniach obrazowych lub analizie próbek tkanek [Shore 2022]. 	<p>Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dzieci, badania <i>in vitro</i> lub na zwierzętach.</p>
Interwencja	<p>Orgovyx® (relugoliks)</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Orgovyx® należy rozpoczynać od dawki nasycającej 360 mg (trzy tabletki) w pierwszym dniu, a następnie podawać dawkę 120 mg (jedną tabletkę) raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia. Produkt leczniczy Orgovyx® stosuje się doustnie i można przyjmować go niezależnie od posiłków. Tabletki należy przyjmować, popijając niewielką ilością płynu, jeśli to konieczne. Należy je połykać w całości.</p>	<p>Niezgodne z założonymi</p>
Komparatory	<p>Leki z grupy ADT (terapia deprivacji androgenów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagonista LHRH: degarelik্স; • agonista LHRH: leuprorelina, goserelina, tryptorelina; <p>stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z interwencjami stosowanymi w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawiono w rozdziale 5.1.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	<p>Niezgodne z założonymi</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • obniżenie poziomu testosteronu; • odpowiedź PSA; • przeżycie całkowite (OS); • poziom FSH i LH; • przeżycie wolne od oporności na kastrację; • regeneracja poziomu testosteronu; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ²⁷	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały <u>dotatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</u>	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	
	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ²⁸	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dotatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dotatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

²⁷ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

²⁸ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

8. Załączniki

8.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

9. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja TNM raka gruczołu krokowego.....	15
Tabela 2. Rozpoznanie złośliwości raka gruczołu krokowego w skali Gleasona	16
Tabela 3. Klasyfikacja ISUP	16
Tabela 4. Kategorie ryzyka raka gruczołu krokowego wg NCCN	17
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na zaawansowanego HSCP	37
Tabela 6. Dobór komparatorów dla produktu leczniczego Orgovyx [®] (relugoliks) w leczeniu zaawansowanego HSPC	77
Tabela 7. Charakterystyka komparatorów	80
Tabela 8. Schemat PICOS	88
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	91

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
ACS 2020	American Cancer Society. "Prostate cancer risk factors." https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html (data dostępu: 13.12.2022 r.)
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego</i> , Opracowanie analityczne AOTMiT nr WS.4320.1.2019, Warszawa 2019
Attard 2018	Attard G., Saad F., Tombal B., i in. Association between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC) : Results from the PROSPER study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36, no. 15_suppl
Breul 2017	Breul J., Lundström E., Purcea D., i in., Efficacy of Testosterone Suppression with Sustained-Release Triptorelin in Advanced Prostate Cancer, <i>Adv Ther</i> , 34:513–523, 2017
California Protons 2022	California Protons, Etapy raka prostaty, https://www.californiaprotons.com/pl/prostate-cancer/stages-grades/ (data dostępu 09.12.2022 r.)
Carioli 2020	Carioli G., Bertuccio P., Boffetta P., i in., <i>European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer</i> . <i>Ann Oncol</i> . 31(5):650-658, 2020
Carlsson 2020	Carlsson S., Vickers A. Screening for Prostate Cancer. <i>Med Clin N Am</i> -(2020)
CDiBER 2018	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018
ChPL Eligard®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Eligard®, https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Eligard_22_5_mg_prosz_rozp_sporz_roztw_wstrzyk_22_5_mg.pdf (data dostępu: 27.12.2022 r.)
ChPL Firmagon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Firmagon®, https://leki.urpl.gov.pl/files/Firmagon_80_120.pdf (data dostępu: 27.12.2022 r.)
ChPL Orgovyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orgovyx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.08.2022 r.)
ChPL Zoladex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex®, https://leki.urpl.gov.pl/files/25_Zoladex_LA_impl_podsk.pdf (data dostępu: 27.12.2022 r.)
Crawford 2019	Crawford E., Heidenreich A., Lawrentschuk N., i in. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. <i>Prostate Cancer and Prostatic Diseases</i> 2019
Crook 2013	Crook J., Fernandez Ots A. Czynniki rokownicze w nowo rozpoznanym raku gruczołu krokowego i ich wpływ na wybór leczenia. <i>Semin Radiat Oncol</i> 2013, 23: 165-172
Davis 2015	Davis M., Rajala J., Tyldesley S. i in. Research Article The Prevalence of Cardiac Risk Factors in Men with Localized Prostate Cancer Undergoing Androgen Deprivation Therapy in British Columbia, Canada. <i>Journal of Oncology</i> Volume 2015
Dearnaley 2020	Dearnaley D., Saltzstein D., Sylvester J., i in. The Oral Gonadotropin-releasing Hormone Receptor Antagonist Relugolix as Neoadjuvant/Adjuvant Androgen Deprivation Therapy to External Beam Radiotherapy in Patients with Localised Intermediate-risk Prostate Cancer: A Randomised, Open-label, Parallel-group Phase 2 Trial. <i>EUROPEAN UROLOGY</i> 78(2020)184–192
Di Francesco 2019	Di Francesco S., Robuffo I., Caruso M., i in. Metabolic Alterations, Aggressive Hormone-Naïve Prostate Cancer and Cardiovascular Disease: A Complex Relationship. <i>Medicina</i> 2019, 55, 62

Referencja	Opis bibliograficzny
Downing 2019	Downing A., Wright P., Hounsome L. i in. Quality of life in men living with advanced and localised prostate cancer in the UK: a population-based study. <i>Lancet Oncology</i> , 20 (3). pp. 436-447
EAU 2023	Mottet N., Cornford P., van den Bergh R., i in. EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2023
EMA 2017	European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017 EMA/CHMP/205/95 Rev.5
EMA EPAR 2022	European Medicine Agency. Assessment Report. Orgovyx. 2022
ESMO 2020	Parker C., Castro E., Fiazi K., i in. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2020; 31 (9): 1119-1134
Gan 2020	Gan Z., Chelluri R., Xia L., i in. CARDIOVASCULAR RISK FACTORS FOR PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATE CANCER ON ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY. <i>THE JOURNAL OF UROLOGY</i> Vol. 203, No. 4S:e178-e179
Han 2018	Han G. Rak prostaty. Pujer K. PROBLEMY NAUK MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU TOM 5 Wrocław 2018;(69-83)
Hussain 2009	Hussain M., Goldman B., Tangen C., i in. Prostate-Specific Antigen Progression Predicts Overall Survival in Patients With Metastatic Prostate Cancer: Data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916. <i>J Clin Oncol</i> 2009; 27:2450-2456
Imber 2020	Imber B., Varghese M., Ehdai B., Gorovets D. Financial toxicity associated with treatment of localized prostate cancer. Springer Nature Limited Nature Reviews. <i>Urology</i> 2019
Jochems 2022	Jochems S., Fritz J., Haggstrom C., i in. Smoking and Risk of Prostate Cancer and Prostate Cancer Death: A Pooled Study. <i>Eur Urol</i> (2022)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 02.01.2023 r.)
Klotz 2018	Klotz L., Shayegan B., Guillemett C., i in., Testosterone suppression in the treatment of recurrent or metastatic prostate cancer — A Canadian consensus statement, <i>Can Urol Assoc J</i> , 12(2):30-7, 2018
Kokorovic 2021	Kokorovic A., So A., Serag H., i in. Canadian Urological Association guideline on androgen deprivation therapy: Adverse events and management strategies – Executive summary. <i>Can Urol Assoc J</i> 2021;15(6):159-61
KRN 2022	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwór gruczołu krokowego. 2022
Li 2018	Li S., Ding Z., Lin J., i in. Prostate-specific antigen (PSA) measurements' association with metastasis and mortality in patients with nmCRPC (non-metastatic castration resistant prostate cancer). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36, no.16_suppl. May 2018. 5043-5043
Liu 2021	Liu Y.-F., Fu S.-Q., Yan Y.-C., i in., <i>Progress in Clinical Research on Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Antagonists for the Treatment of Prostate Cancer</i> , Drug Design, Development and Therapy, 15 639–649, 2021
Nascimento 2019	Nascimento B., Miranda E., Jenkins L., i in. TESTOSTERONE RECOVERY PROFILES AFTER CESSATION OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY FOR PROSTATE CANCER. <i>J Sex Med.</i> 2019 June ; 16(6): 872–879
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer Version 2.2023 — July 17, 2023
NIH_NCI	National Institutes of Health, National Cancer Institute, https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-treatment-pdq#_142 , (data dostępu: 20.07.2021 r.)
NIO 2019	Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Narodowy Instytut Onkologii. Warszawa, 2019 https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2019.pdf (data dostępu 27.12.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r.
Onkoopieka 2018	Onkoopieka, <i>Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów</i> , https://onkoopieka.pl/nieprzestrzeganie-zalecen-terapeutycznych-przez-pacjentow/ (data dostępu 22.02.2023 r.)
PDQ 2022	PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Prostate Cancer Screening (PDQ®) Health Professional Version, 2022
PTU 2018	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego – Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem, Warszawa, 2018
PTU 2019	Polskie Towarzystwo Urologiczne. Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego. Warszawa, 2019
Radecka 2012	Radecka B., Przestrzeganie zasad przyjmowania leków doustnych jako warunek powodzenia terapii doustnej, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2012, tom 8(2):52–56
Raport HTAR-HTAA 2020	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych -onkologia i hematookologia, HTARRegistry, Kraków 2020
Roberts 2018	Roberts M., Teloken P., Chambers S., i in. Prostate Cancer Detection. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279076/?report=reader (data dostępu 13.12.2022 r.)
Rosario 2016	Rosario D., Davey P., Green J., i in. The role of gonadotrophin-releasing hormone antagonists in the treatment of patients with advanced hormone-dependent prostate cancer in the UK. <i>World J Urol</i> (2016) 34:1601–1609
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sciarra 2016	Sciarra A., Fasulo A., Ciardi A., i in., <i>A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer</i> , <i>Medicine</i> , 95:27, 2016
Shore 2020	Shore N., Saad F., Cookson M., i in. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2020;382:2187-96
Shore 2022	Shore N., Sutton J. Plain language summary of the HERO study comparing relugolix with leuprolide for men with advanced prostate cancer. <i>Future Oncol.</i> (2022) 18(21), 2575–2584
Sikora-Kupis 2019	Sikora-Kupis B. Rak gruczołu krokowego. <i>ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA</i> 2019, tom 5, supl. H
Skiba 2015	Skiba R., Syryło T., Ząbkowski T. Diagnostyka i leczenie raka stercza u mężczyzn w podeszłym wieku. <i>Pediatr Med Rodz</i> 2015, 11 (1), p. 39–47
Slabbaert 2012	Slabbaert K., Poppel H.V, <i>Issues and unmet needs in advanced prostate cancer</i> , <i>Clin. Pract.</i> , 9(1), 57–65, 2012
Smith-Palmer 2019	Smith-Palmer J., Takizawa C., Valentine W. Literature review of the burden of prostate cancer in Germany, France, the United Kingdom and Canada. <i>BMC Urology</i> (2019) 19:19
Soboń 2020	Soboń A. (red.), Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w raku prostaty (2020), https://www.termedia.pl/onkologia/Wytyczne-dotyczace-praktyki-klinicznej-w-raku-prostaty-2020-40222.html (data dostępu: 03.02.2023 r.)
Sosnowski 2019	Sosnowski R., Kuczkiewicz O., Moskal K., Dobski Ł., Analiza czynników wpływających na strategię postępowania u chorych z rozpoznaniem rakiem gruczołu krokowego w Polsce i porównanie z aktualnymi wytycznymi EAU, <i>Przegląd Urologiczny</i> 1 (113), 2019

Referencja	Opis bibliograficzny
Sturgeon 2019	Sturgeon K., Deng L., Bluethmann S., i in. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. <i>European Heart Journal</i> (2019)40, 3889–3897
Szczeklik 2020	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Van Poppel 2020	Van Poppel H., Abrahamsson P., Considerations for the use of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in patients with prostate cancer. <i>International Journal of Urology</i> (2020)27, 830--837
Wardecki 2022	Wardecki D., Dołowy M. Rak prostaty – aktualne możliwości terapeutyczne. <i>Farm Pol</i> , 2022, 78 (5): 268–276
Zaręba 2016	Zaręba I., Stelmaszewska J., Siemionow K., i in. Jakość życia pacjentów ze stwierdzonym rakiem prostaty. <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> 4 (49) 2016
Zarządzenie 21/2023/DSOZ	Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Żołnerek 2019	Żołnerek J., Enzalutamid w leczeniu systemowym raka gruczołu krokowego. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2019; 5: 393–400
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AHS 2022	Cancer Care Alberta. Local Prostate Cancer Effective Date: December, 2022. <i>Clinical Practice Guideline GU-012 –Version 5</i>
AHS 2023	Cancer Care Alberta. Local Prostate Cancer Effective Date: May 2023. <i>Clinical Practice Guideline GU-010 –Version 5</i>
ASCO 2018	Bekelman J., Rumble R., Chen R., i in. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. <i>J Clin Oncol</i> 36:3251-3258
ASCO 2023	Virgo K., Rumble R., Talcott J., i in. Initial Management of Non castrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. <i>J Clin Oncol</i> 41:3652-3656, 2023 by American Society of Clinical Oncology
AUA 2023	Lowrance W., Breaux R., Chou R., i in. Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO GUIDELINE. 2023 American Urological Association Education and Research
AUA 2023a	AUA/SUO Advanced Prostate Cancer Algorithm, 2023 American Urological Association All Rights Reserved
EAU 2023	Mottet N., Cornford P., van den Bergh R., i in. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. <i>European Association of Urology</i> 2023
ESMO 2020	Parker C., Castro E., Fizazi K., i in. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2020; 31 (9): 1119-1134
ESMO 2023	Fizazi K., Gillessen S., Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents, Elsevier Ltd. 34, 6, 2023
Li 2022	Li H., Zhang M., Wang X., i in. Advancements in the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. <i>Front. Oncol</i> 2022; 12:913438.
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer Version 2.2023 — July 17, 2023
NICE 2021	NICE guideline. Prostate cancer: diagnosis and management. May 2019

Referencja	Opis bibliograficzny
NICE 2023	NICE guideline. Prostate cancer, <i>Relugolix for treating hormone-sensitive advanced prostate cancer</i> TS ID 1178,7 https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11141 (data dostępu: 05.01.2023 r.)
PTU 2019	Polskie Towarzystwo Urologiczne. Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego. Warszawa, 2019
SEOM 2022	Alba A., Mendez-Vidal M., Vazquez S., i in. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020).