



IGNORANTIA NOCET

Talzenna[®] (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn

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:
Pfizer Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 03.10.2024 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 3 października 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.49.2024.2.DPM z dnia 27 sierpnia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 24 maja 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Opis finansowania; • Opis wyboru komparatorów; • Opis komparatorów; • Opis niezaspokojonej potrzeby.
	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji; • Opis spodziewanych efektów drowotnych.

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 Pfizer Polska 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	13
3.3. Etiologia i patogenezę	16
3.4. Rozpoznawanie.....	18
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	21
3.5.2. Rokowanie i powikłania	22
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	24
3.6. Epidemiologia	25
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	28
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	28
3.7.2. Finansowanie terapii w Polsce	45
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba medyczna i obciążenie społeczno-ekonomiczne	49
4. Interwencja – talazoparyb	55
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania talazoparybu	60

5. Komparatory	64
5.1. Wybór komparatorów	64
5.2. Charakterystyka komparatorów – enzalutamid i octan abirateronu.....	70
6. Efekty zdrowotne	74
7. Rodzaj i jakość dowodów	77
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	78
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	81
8. Spis tabel	82
9. Spis rysunków	83
10. Bibliografia	84

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABI	octan abirateronu
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprivacją androgenów
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Kanadzie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APA	apalutamid
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	ang. <i>androgen receptor</i> – receptor androgenowy
ARAT	ang. <i>androgen receptor-axis-targeted therapy</i> – terapia ukierunkowana na oś receptora androgenowego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
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> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEA	antygen rakowo-płodowy
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
DAR	darolutamid
dMMR	ang. <i>mismatch repair deficient</i> – niezgodność deficytu naprawczego
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DOC	docetaksel
DRE	ang. <i>digital rectal examination</i> – przeczodbytnicze badanie gruczołu krokowego
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
ENZ	enzalutamid
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Skrót	Rozwinięcie
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
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ISUP	ang. <i>International Society of Urological Pathology</i> – Międzynarodowe Stowarzyszenie Patologów Urologicznych
KAB	kabazytaksel
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
mCRPC	ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
mHNPC	ang. <i>metastatic hormone-naive prostate cancer</i> – dotychczas nieleczony hormonalnie rak gruczołu krokowego z przerzutami
mHSPC	ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami
MR	rezonans magnetyczny
MSI-H	ang. <i>microsatellite instability-high</i> – wysoka niestabilność mikrosatelitarna
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NDF	norweskie forum decyzyjne
NGS	ang. <i>next-generation sequencing</i> – sekwencjonowanie nowej generacji
NHT	ang. <i>novel hormonal therapies</i> – nowe terapie hormonalne
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
nmCRPC	ang. <i>non-metastatic castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak prostaty bez przerzutów
nmHSPC	ang. <i>non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego bez przerzutów
NSAA	niesteroidowy lek o działaniu antyandrogenowym
OLA	olaparyb
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PARP	polimerazy poli-ADP-rybozy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
Q3W	co 3 tygodnie
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
rPFS	ang. <i>radiographic progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji radiologicznej choroby
rPFS	ang. <i>radiographic progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji radiograficznej
RT	radioterapia
RTG	prześwietlenie rentgenowskie
SIOG	ang. <i>International Society of Geriatric Oncology</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SUO	ang. <i>Society of Urologic Oncology</i> – Towarzystwo Onkologii Urologicznej
TALA	talazoparyb
TK	tomografia komputerowa
TLV	Agencja ds. Świadczeń Stomatologicznych i Farmaceutycznych
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

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 talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Talzenna®* stanowią dorośli chorzy z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.

Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego określonego w *ChPL Talzenna®*. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego *Programu lekowego B.56*¹.

INTERWENCJA

Talzenna® (talazoparyb)

Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów PARP – PARP1 i PARP2. Enzymy PARP są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, na przykład naprawy DNA, transkrypcji genów i śmierci komórki. Inhibitory PARP (PARPi) wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP, ponieważ białko PARP związane z inhibitorem PARP jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając w ten sposób naprawę, replikację i transkrypcję DNA, tym samym powodując apoptozę i (lub) śmierć komórki.

Zalecana dawka to 0,5 mg talazoparybu w skojarzeniu ze 160 mg enzalutamidu raz na dobę. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby albo nieakceptowalne objawy toksyczności.

U chorych niepoddanych kastracji chirurgicznej należy w trakcie leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

KOMPARATOR

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- enzalutamid;
- octan abirateronu.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Rak gruczołu krokowego jest aktualnie jednym z najważniejszych problemów onkologicznych zdrowia publicznego na całym świecie. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) w Polsce rak gruczołu krokowego pozostaje najczęściej występującym

¹ populacja docelowa obejmuje m.in. chorych z obecnością patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genach *HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C)*

nowotworem u mężczyzn oraz jest drugą, po raku płuca, najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych.

Za około 40% przypadków raka prostaty u mężczyzn <55. roku życia odpowiada obecność genów predysponujących. Ostatnie badania wykazały, że aż u 20-30% chorych na mCRPC stwierdza się obecność mutacji w genach *HRR*. Dane literaturowe wskazują ponadto, że mutacje w genie *BRCA1* zwiększają ryzyko zachorowania na raka prostaty u chorych w wieku ≤65 lat 1,8-krotnie, a w genie *BRCA2* aż 4,5-krotnie. Obecność patogennych mutacji *HRR* wiąże się z wczesnym początkiem choroby, bardziej agresywnym przebiegiem choroby, częstszymi nawrotami i złym rokowaniem.

Pomimo dostępności wielu opcji terapeutycznych, 5-letni względny wskaźnik przeżycia chorych z mCRPC wynosi zaledwie 30%. W związku z tym, wcześniejsze postępowanie terapeutyczne koncentruje się na opóźnieniu występowania zjawiska oporności na kastrację, a po jej wystąpieniu na obniżaniu ryzyka pojawienia się przerzutów u chorych z progresją biochemiczną. Należy pamiętać, że przyczyną pogorszenia funkcjonowania i ostatecznie zgonu chorego na mCRPC jest wzrost mas nowotworowych.

Mając na uwadze, że czas przeżycia u chorych na mCRPC skraca się z każdą kolejną linią leczenia, a każda kolejna linia nie tylko pogarsza rokowanie, ale i obciąża chorego obniżając jego jakość życia, istnieje konieczność wprowadzenia skutecznych opcji terapeutycznych już w 1. linii terapii mCRPC.

Obecnie, ze względu na dostępność różnych metod leczenia, coraz większe znaczenie i szczególną wartość odgrywa znajomość uwarunkowań genetycznych i molekularnych. Wynika to z faktu, że zaburzenie mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA jest jednym z najważniejszych przyczyn transformacji nowotworowej.

Większość obecnie stosowanych terapii przeciwnowotworowych polega w głównej mierze na zastosowaniu związków wywołujących uszkodzenia DNA. Jednak ze względu na wydajność mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA komórek nowotworowych, często nie udaje się osiągnąć satysfakcjonujących wyników. W przypadku nieprawidłowego funkcjonowania jednego z mechanizmów naprawy DNA, uszkodzenie DNA jest naprawiane przez inny mechanizm. Wydajność mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA komórek nowotworowych wiąże się z niezadowalającą skutecznością standardowych terapii (tj. powodujących uszkodzenia DNA), istnieje zatem potrzeba wprowadzenia nowych opcji, których celem terapeutycznym są białka biorące udział w procesach naprawy DNA, takich jak system naprawy rekombinacji homologicznej (*HRR*).

Ostatnie badania wykazały, że rokowanie u chorych na mCRPC z mutacjami w genach *HRR* jest gorsze niż u chorych bez tych mutacji. Skuteczność standardowych, obecnie dostępnych terapii jest niższa u chorych z obecnością mutacji *HRR*, u których obserwuje się gorsze wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia specyficznego dla raka, a także krótszy czas przeżycia bez progresji choroby po zastosowaniu terapii 1L w porównaniu do chorych bez mutacji *HRR*. Badania retrospektywne wykazały związek między występowaniem mutacji germinalnych *BRCA2* i agresywnym fenotypem choroby. Biorąc pod uwagę powyższe, terminowa identyfikacja za pomocą testów genetycznych i wdrożenie odpowiedniego leczenia staje się niezbędne.

Odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę stanowi talazoparyb stosowany w skojarzeniu z enzalutamidem. Dostępne dowody jednoznacznie wskazują, że ze względu na odmienny mechanizm działania, skojarzenie nowoczesnej terapii hormonalnej (NHT) i inhibitora PARP wykazuje działanie synergistyczne, cechujące się większą skutecznością w leczeniu raka prostaty.

PUNKTY KOŃCOWE

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

- przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie;
- ocena swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA);
- czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego;
- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym;
- 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 Talzenna® (talazoparyb) stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) u dorosłych mężczyzn jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i 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 Talzena[®] jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z enzalutemidem w leczeniu dorosłych chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*, u których występuje *HER2*-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi [ChPL Talzena[®]].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Talzena[®] (talazoparyb) stosowanego w skojarzeniu z enzalutemidem w leczeniu chorych na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.

Populacja docelowa została dodatkowo zawężona względem wskazania rejestracyjnego zapisami wnioskowanego *Programu Lekowego B.56*².

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak gruczołu krokowego, zwany również rakiem stercza zalicza się do nowotworów złośliwych. Wywodzi się z pierwotnie obwodowej strefy gruczołu krokowego. Jest to najczęściej występujący nowotwór w krajach Europy Zachodniej i wiodąca przyczyna zgonów w światowej populacji mężczyzn [Wardecki 2022, KRN 2023].

Większość przypadków złośliwego raka prostaty to gruczolakoraki, które stanowią około 95% wszystkich przypadków i rozwijają się z komórek gruczołowych prostaty. Pozostałe rodzaje raka prostaty obejmują mięsaki, raki drobnokomórkowe, guzy neuroendokrynne (inne niż raki drobnokomórkowe) oraz raki z nabłonka przejściowego odcinka sterczowego cewki.

² populacja docelowa obejmuje m.in. chorych z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genach *HRR* (*BRCA2*, *ATM*, *CDK12*, *CHECK2*, *BRCA1*, *PALB2*, *RAD51C*)

W kontekście gruczołu krokowego często rozpoznaje się także gruczolaki stercza, które są klasyfikowane jako nowotwory niezłośliwe [Wardecki 2022, Sikora-Kupis 2019, Raport HTAR-HTAA 2020].

Definicja opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Rak prostaty oporny na kastrację (CRPC) to zaawansowane stadium choroby, charakteryzujące się ciągłą progresją, pomimo utrzymywania się niskiego poziomu testosteronu w surowicy. Rozpoznaje się ją, gdy poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/dl lub 1,7 nmol/l, a także spełnia jedno z poniższych kryteriów:

- progresja biochemiczna – jest określana poprzez obserwację 3 kolejnych wzrostów stężenia PSA oznaczonych w odstępie co najmniej tygodnia, w wyniku których wykazano co najmniej 2-krotnie wzrost o ponad 50% wartości w stosunku do nadiru, przy czym ostateczny poziom PSA wynosi >2 ng/ml;
- progresja radiologiczna – jest określana jako pojawienie się nowych zmian przerzutowych: ≥2 nowych zmian kostnych podczas diagnostyki obrazowej kości lub ≥1 zmiany w tkankach miękkich na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi RECIST [PTOK 2023, AUA SUO 2023, EAU 2024].

W większości przypadków mCRPC rozwija się z wcześniejszych stadiów raka prostaty. U przeważającej części chorych (65% do 72,6%) dochodzi do progresji do przerzutowego CRPC z przerzutowego raka prostaty wrażliwego na kastrację, podczas gdy u mniejszego odsetka chorych (26,2% do 35%) dochodzi do progresji z raka prostaty bez przerzutów opornego na kastrację [Shore 2021, Lam 2018].

Ocena stopnia złośliwości i zaawansowania choroby

Stopień zaawansowania raka gruczołu krokowego, jest oceniany według skali TNM, gdzie poszczególne parametry opisują: zaawansowanie guza pierwotnego:

- T – zaawansowanie guza pierwotnego;
- N – obecność i rozległość przerzutów węzłowych;
- M – obecność przerzutów odległych [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	<u>Guz niejawny klinicznie, nie stwierdzony na podstawie badania palpacyjnego i badań obrazowych</u>
	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	<u>Guz ograniczony do stercza</u>
	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	<u>Guz naciekający poza torebkę stercza</u>
	T3a Naciekanie pozatorebkowe (jedno lub obustronne) łącznie z mikroskopowym zajęciem szyi pęcherza moczowego
	T3b Naciekanie pęcherzyków nasiennych
T4	<u>Guz nieruchomy lub naciekanie okolicznych tkanek innych niż pęcherzyki nasienne: zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, odbytnicy, mięśnia dźwigacza odbytu i /lub ściany miednicy</u>
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	<u>Przerzuty odległe</u>
	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 2023* i *PTU 2019*

Klasyfikacja raka gruczołu krokowego może zostać przeprowadzona przy użyciu klasyfikacji Gleasona, która stosuje skalę od 2 do 10. Wynik tej numerycznej skali jest sumą dwóch stopni złośliwości dominujących w materiale pochodzącym z biopsji. Wynik poniżej 6 wskazuje na niski poziom złośliwości, wynik 6-7 wskazuje na umiarkowany poziom złośliwości, a wynik powyżej 7 wskazuje na wysoki poziom złośliwości [CP 2023, Wardecki 2022].

Szczegółową ocenę złośliwości raka gruczołu krokowego w skali Gleasona przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Ocena złośliwości raka gruczołu krokowego na podstawie skali Gleasona

Grupa ryzyka	Wynik	Definicja
Niskie	2-5	Nowotwór we wczesnym stadium z mało prawdopodobnym wzrostem lub rozprzestrzenianiem się na inne tkanki lub narządy przez wiele lat.
Średnie	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	8-10	Bardziej zaawansowany guz z wysokim ryzykiem agresywnego rozprzestrzeniania się. Raki z wynikiem ≥ 8 w skali Gleasona uważa się za agresywne, z tendencją do szybkiego postępu.

Źródło: opracowane na podstawie EAU 2023 i CP 2023

Do oceny stopnia złośliwości nowotworu stosowana jest także skala ISUP (ang. *International Society of Urological Pathology*), ograniczająca liczbę możliwych stopni do pięciu. Zastosowanie skali umożliwia spójną ocenę raka gruczołu krokowego i innych typów nowotworów, eliminację anomalii sprawiającej, że najwyżej zróżnicowane nowotwory gruczołu krokowego mają ocenę 6 w skali Gleasona oraz jednoznaczne rozróżnienie pomiędzy wynikiem w skali Gleasona 7(3+4) a 7(4+3) [EAU 2023].

Poniższa tabela przedstawia porównanie punktacji w skali Gleasona i ISUP.

Tabela 3.
Porównanie skali Gleasona i skali ISUP

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

Źródło: opracowane na podstawie EAU 2024 i NCCN 2024

3.3. Etiologia i patogeneza

Ze względu na złożoność choroby, etiologia i przebieg naturalny raka gruczołu krokowego nie są do końca poznane [Sikora-Kupis 2019, PTU 2019, KRN 2022]. Patofizjologia raka gruczołu krokowego jest złożona i opiera się na interakcjach między aktywnością transkrypcyjną

mediatora receptora androgenowego a sygnalizacją kinazy tyrozynowej receptora. Mechanizmy, które przyczyniają się do oporności na kastrację, obejmują zarówno mechanizmy zależne od receptora androgenowego (mutacje w genie receptora androgenowego i generowanie wariantów receptora androgenowego przez alternatywne składanie) jak i niezależne od niego (aktywacja innych szlaków sygnalizacyjnych onkogennych). Poprawne funkcjonowanie procesów naprawy DNA jest niezbędne do utrzymania integralności genomowego DNA przed rozpoczęciem replikacji DNA oraz podziałem komórek. Defekty w mechanizmach naprawy DNA mogą prowadzić do zwiększonego uszkodzenia DNA, które zwiększa ryzyko powstawania nowotworów [Crawford 2009, Knudsen 2010, Kopeć 2019].

Najważniejsze czynniki ryzyka rozwoju raka prostaty obejmują:

- wiek – jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka związanych z nowotworem gruczołu krokowego. Wykazano, że ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego wzrasta wraz z wiekiem. Przypadki tego rodzaju nowotworu występują głównie u mężczyzn powyżej 65 roku życia, stanowiąc około 85% wszystkich przypadków. [KRN 2022, Raport HTAR-HTAA 2020, ACS 2020];
- czynniki genetyczne – ryzyko zachorowania na raka prostaty wzrasta, wraz z rozpoznaniem choroby u krewnego 1. stopnia³. W sytuacji większej liczby krewnych z rozpoznaniem rakiem prostaty, ryzyko zachorowania może wzrosnąć od 5 do 11 razy. Za około 40% przypadków raka prostaty u mężczyzn <55 roku życia odpowiada obecność genów predysponujących. Ostatnie badania wykazały, że aż u 20-30% chorych na mCRPC stwierdza się obecność mutacji w genach HRR. W komórkach raka prostaty patogenne i prawdopodobnie patogenne warianty genetyczne wykryto do tej pory w następujących genach: *ATM*, *ATR*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *FANCA*, *FANCL*, *GEN1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *NBN*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* oraz *RAD54L*. Co istotne, warianty te mogłyby pełnić rolę biomarkerów odpowiedzi na inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) [Wardecki 2022, Raport HTAR-HTAA 2020, PTU 2019, Szczeklik 2023, PTOK 2023].

³ W przypadku relacji ojciec-syn, ryzyko zwiększa się 2,5-krotnie, natomiast w przypadku braci może się zwiększyć nawet 3- lub 4-krotnie

Do innych czynników zwiększających ryzyko zachorowania należą:

- pochodzenie etniczne – częstość występowania i śmiertelność w wyniku raka prostaty jest wyższa u mężczyzn pochodzenia afroamerykańskiego niż u przedstawicieli rasy kaukaskiej;
- czynniki środowiskowe, w tym nieprawidłowe nawyki żywieniowe takie jak dieta bogata w tłuszcze nasycone oraz tłuszcze pochodzenia zwierzęcego, otyłość, niska aktywność fizyczna, ekspozycja na substancje chemiczne oraz palenie tytoniu;
- zapalenie gruczołu krokowego – niektóre badania sugerują, że zapalenie gruczołu krokowego może wiązać się z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka prostaty [PDQ® 2023, Raport HTAR-HTAA 2020, ACS 2020].

3.4. Rozpoznawanie

We wczesnych stadiach, rak gruczołu krokowego ma zazwyczaj przebieg bezobjawowy lub skąpoobjawowy. U części chorych występują dolegliwości ze strony dróg moczowych, które najczęściej wynikają z towarzyszącego chorobie łagodnego rozrostu prostaty. W niektórych przypadkach pierwsze kliniczne objawy raka gruczołu krokowego stanowią pochodzące od przerzutów bóle kostne. Pomimo częstego występowania tej choroby w populacji męskiej Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) nie zaleca ogólnopopulacyjnych badań przesiewowych. Strategia wczesnego wykrycia raka gruczołu krokowego powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb i skierowana do mężczyzn, którzy posiadają ugruntowaną wiedzę medyczną na temat tej choroby, mają dobry stan ogólny oraz przewidywaną długość życia powyżej 10-15 lat. Mało prawdopodobnym jest, że badania przesiewowe przyniosą znaczącą korzyści osobom o przewidywanej długości życia poniżej 15 lat [KRN 2023, PTU 2019].

Podstawowymi narzędziami służącymi w diagnostyce raka gruczołu krokowego są:

- badanie przez odbytnicę (DRE), które jest pierwszym badaniem wykonywanym w przypadku podejrzenia raka prostaty. Umożliwia ocenę tylnej części gruczołu, przylegającej do przedniej ściany odbytnicy, gdzie najczęściej występują nowotwory. Należy jednak zaznaczyć, że badanie to ma ograniczoną wartość diagnostyczną, która w dużej mierze zależy od doświadczenia przeprowadzającego je lekarza. Pomaga ono wykryć zmiany o objętości większej niż 0,2 ml;

- oznaczenie stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA), którego prawidłowe wyniki zawierają się w zakresie od 0 do 4 ng/l. Podwyższone stężenie PSA wskazuje na prawdopodobieństwo występowanie nowotworu. Warto jednak zaznaczyć, że badania przesiewowe mające na celu wykrycie poziomu PSA mogą prowadzić do nadmiernego rozpoznania (ang. *overdiagnosis*), czyli stwierdzenia obecności wolno rozwijającego się raka prostaty, co z kolei może prowadzić do niepotrzebnego leczenia chorego. U około 25% chorych z podwyższonym stężeniem PSA nie występuje rak gruczołu krokowego. Z kolei około 20% chorych, u których stężenie PSA zawiera się w granicach normy, ma potwierdzonego raka gruczołu krokowego;
- badanie mikroskopowe materiału uzyskanego drogą przezcewkowej resekcji stercza (TURP), które zwykle wykonuje się w przypadku trudności w oddawaniu moczu na tle przeszkody podpęcherzowej;
- badania obrazowe takie jak:
 - ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS), która służy do wykonania biopsji przezodbytniczej stercza, koniecznej do pobrania materiału do badania histopatologicznego;
 - rezonans magnetyczny (MR);
 - tomografia komputerowa (TK);
 - scyntygrafia układu kostnego;
 - standardowa pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z wykorzystaniem 18F-fluorodeoksyglukozy [PTU 2019, KRN 2023, ESMO 2020].

Ponadto, w związku z rozwojem onkologii i coraz częstszej potrzeby zastosowania nowych metod diagnostycznych, ze względu na zastosowanie terapii celowanych, oprócz wskazanych powyżej standardowych metod w diagnostyce raka gruczołu krokowego wykorzystuje się nowoczesne metody. W związku z zatwierdzeniem leczenia za pomocą inhibitorów PARP, zgodnie z wytycznymi NCCN u chorych z mCRPC zaleca się przeprowadzenie badań tkankowych, w celu wykrycia mutacji w genach *HRR*. Pozwala to na identyfikację chorych, którzy odniosą korzyści ze stosowania inhibitora PARP. Należy również rozważyć ocenę niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) lub zaburzeń w naprawie nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) [Raport Sanitas 2023, PTOK 2023, Scott 2021, NCCN 2024].

Obecność patogennych mutacji *HRR* wiąże się z wczesnym początkiem choroby, agresywnymi nowotworami, częstszymi nawrotami i złym rokowaniem; dlatego też terminowa identyfikacja za pomocą testów genetycznych staje się niezbędną. Badanie genetyczne za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) jest często wykorzystywane do

identyfikacji zarówno mutacji somatycznych, jak i germinalnych. Badania metodą NGS pozwalają na jednoczesną identyfikację różnych aberracji genetycznych, mutacji punktowych, mutacji typu indel (małych delecji/insercji) i mutacji typu zmiany liczby kopii w ramach jednego testu.

Mutacje w genach *HRR* powszechnie badane u chorych na mCRPC obejmują *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *ATR*, *CHK1*, *CHK2*, *DSS1*, *RPA1*, *NBS1*, *FANCD2*, *FANCA*, *CDK12*, *PALB2*, *BRIP1*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* i *RAD54*. Zależnie od metody użytej do wykrycia mutacji i rodzajów mutacji jakie poddano ocenie, częstość występowania mutacji *HRR* u chorych na mCRPC zawiera się w zakresie od 11,8% (mutacje germinalne) i 23% (mutacje somatyczne) do 33% (mutacje germinalne i somatyczne łącznie)⁴ [Scott 2021].

Częstość występowania mutacji *HRR* w badaniach klinicznych z udziałem chorych na mCRPC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Częstość występowania mutacji *HRR* u chorych na mCRPC uczestniczących w badaniach klinicznych

Badanie	Testowane geny	Częstość występowania mutacji
<i>TOPARP-A</i>	<i>BRCA1/2</i> , <i>ATM</i> , <i>FANCA</i> , <i>CHEK2</i> , <i>PALB2</i>	33%
<i>TOPARP-B</i>	<i>BRCA1/2</i> , <i>ATM</i> , <i>CDK12</i> , <i>PALB2</i> , <i>CHEK1</i> , <i>CHEK2</i> , <i>ARID1A</i> , <i>ATRX</i> , <i>FANCA</i> , <i>FANCF</i> , <i>FANCG</i> , <i>FANCI</i> , <i>FANCM</i> , <i>MSH2</i> , <i>NBN</i> , <i>RAD50</i> , <i>WRN</i>	15% (<i>BRCA1/2</i>) 6% (<i>ATM</i>) 28,3% (<i>HRR</i>)
<i>PROFOUND</i>	Kohorta A: <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> i <i>ATM</i> Kohorta B: <i>BRIP1</i> , <i>BARD1</i> , <i>CDK12</i> , <i>CHEK1</i> , <i>CHEK2</i> , <i>FANCL</i> , <i>PALB2</i> , <i>PPP2R2A</i> , <i>RAD51B</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> i <i>RAD54L</i>	27,9% (<i>HRR</i>)
<i>TRITON 2</i>	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>ATM</i> , <i>BARD1</i> , <i>BRIP1</i> , <i>CDK12</i> , <i>CHEK2</i> , <i>FANCA</i> , <i>NBN</i> , <i>PALB2</i> , <i>RAD51</i> , <i>RAD51B</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> , <i>RAD54</i>	b/d
<i>TRITON 3</i>	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>ATM</i>	25% (<i>HRR</i>)
<i>GALAHAD</i>	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>ATM</i> , <i>FANCA</i> , <i>PALB2</i> , <i>CHEK2</i> , <i>BRIP1</i> , <i>HDAC2</i>	b/d

Źródło: opracowane na podstawie Scott 2021

Należy zwrócić uwagę, że szeroko zakrojone badania analizujące profile genomowe, epigenomiczne i transkryptomiczne raka prostaty zapewniają lepsze zrozumienie biologii raka prostaty, jego progresji i oporności na terapię [Šamija 2022].

⁴ Średnią częstość występowania mutacji *HRR* u chorych na mCRPC oszacowano na 29% [BIA Talzenna]

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Rak gruczołu krokowego przez długi czas może dawać objawy przypominające dolegliwości charakterystyczne dla łagodnego rozrostu prostaty. Wśród tych objawów znajdują się: częste oddawanie moczu oraz nokturia. Dodatkowo, może pojawić się nagłace parcie na mocz, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza po oddaniu moczu, a także oddawanie moczu w wąskim strumieniu. Innym, częstym objawem raka gruczołu krokowego jest krwinkomocz [Wardecki 2022, Szczeklik 2023].

W przypadku chorych z rakiem prostaty w wieku poniżej 65 lat, najczęstszymi chorobami współistniejącymi są: nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, niedokrwistość, zapalenie stawów, przewlekła choroba nerek, depresja, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz niewydolność serca. Natomiast u chorych powyżej 65 lat, najczęstszymi chorobami współistniejącymi są: nadciśnienie, hiperlipidemia, choroba niedokrwienna serca, niedokrwistość, cukrzyca, zapalenie stawów, przewlekła choroba nerek, zaćma, niewydolność serca oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc [ASCO 2018].

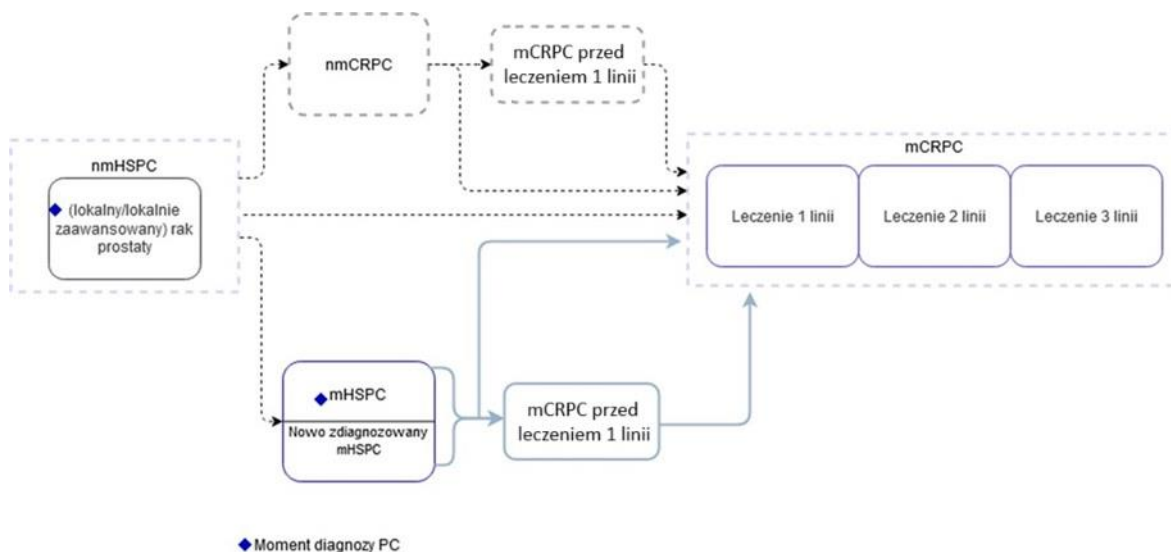
Przebieg naturalny

Rak gruczołu krokowego w 70% przypadków powstaje w obwodowej części gruczołu krokowego, często wielogniskowo. Charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem od postaci łagodnych do bardzo ciężkich. W historii naturalnej raka prostaty można wyróżnić kilka etapów:

- powstanie zmiany przednowotworowej;
- uformowanie pierwotnego ogniska, zwykle zlokalizowanego w strefie obwodowej gruczołu krokowego;
- objęcie większego obszaru stercza przez nowotwór;
- naciekanie pozasterczowe;
- szerzenie się nowotworu drogą naczyń chłonnych z tworzeniem przerzutów w węzłach chłonnych oraz szerzenie się drogą naczyń krwionośnych z tworzeniem przerzutów odległych, zlokalizowanych głównie w kościach [Szczeklik 2023, CP 2023].

Poszczególne stadia kliniczne rozwoju raka gruczołu krokowego są płynne i ciężko jest wyodrębnić moment przejścia z jednego etapu do kolejnego. Zakłada się, że przebieg choroby obejmuje stadia od choroby występującej miejscowo do formy przerzutowej, odpornej na kastrację.

Rysunek 1.
Stadia kliniczne przebiegu raka prostaty



Źródło: opracowanie własne na podstawie *NCCN 2024*

nmHSPC (ang. *non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego bez przerzutów, mHSPC (ang. *hormone-sensitive prostate cancer*) – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami, nmCRPC (ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*) – oporny na kastrację rak prostaty bez przerzutów, mCRPC (*metastatic castration-resistant prostate cancer*) – oporny na kastrację rak prostaty z przerzutami

U chorych na mHSPC leczonych terapią deprivacji androgenów obserwuje się progresję do mCRPC w czasie około 11,7-15 miesięcy, natomiast u chorych na nmHSPC mediana czasu do progresji do mCRPC wynosi natomiast 1,3 roku. Zmiana typu nowotworu z hormonowrażliwego na oporny na kastrację znacznie pogarsza rokowanie [Crawford 2020, Svensson 2021]. Niemal wszyscy chorzy z zaawansowanym rakiem prostaty z upływem czasu ostatecznie przestają reagować na blokadę androgenową, rozwijając przerzuty z progresją raka gruczołu krokowego [Wardecki 2022].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Rokowanie w przypadku raka gruczołu krokowego, pod względem przeżywalności, uzależnione jest od stopnia zaawansowania choroby oraz sposobu leczenia. W przypadku mCRPC rokowanie jest złe, a przyczyną pogorszenia funkcjonowania i ostatecznie zgonu jest

wzrost mas nowotworowych. Ostatnie badania wykazały, że mediana przeżycia wynosi mniej niż 4 lata [Wardecki 2022, AUA SUO 2023, PTOK 2023, Svensson 2021].

Istotnymi czynnikami wpływającymi na rokowanie i dobór odpowiedniego leczenia są wielkość i umiejscowienie przerzutów. Przerzuty do kości są najczęstszą lokalizacją w CRPC. U około 84% chorych w chwili rozpoznania mCRPC występują przerzuty do kości. Innymi częstymi miejscami przerzutów są płuca (9,1%) i wątroba (8,6%). Obecność przerzutów do płuc i wątroby wiąże się z krótszą medianą przeżycia w porównaniu z przerzutami do kości [Wardecki 2022, Kirby 2011, Halabi 2016].

Dodatkowo, chorzy z mutacjami w genach *HRR* mają gorsze rokowanie. Badania retrospektywne wykazały związek między występowaniem mutacji germinalnych *BRCA2* i agresywnym fenotypem choroby. Skuteczność standardowych, obecnie dostępnych terapii jest niższa u chorych z obecnością mutacji *HRR*, u których obserwuje się gorsze wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia specyficznego dla raka, a także krótszy czas przeżycia bez progresji choroby po zastosowaniu terapii 1L w porównaniu do chorych bez mutacji *HRR* [Fizazi 2023, Castro 2015].

Na rokowanie wpływ mają także czynniki zależne od chorego lub od nowotworu. Do czynników zależnych od chorego zalicza się wiek i ogólny stan zdrowia mężczyzny. Natomiast czynnikiem zależnym od nowotworu, mającym istotny wpływ na rokowanie dotyczące przeżycia jest przede wszystkim tempo wzrostu stężenia PSA w roku poprzedzającym rozpoznanie. Jeżeli stężenie PSA szybko i znacznie wzrasta, wiąże się to z większą umieralnością z powodu raka gruczołu krokowego [AUA SUO 2023, ESMO 2020].

Do powikłań raka gruczołu krokowego należą:

- zatrzymanie lub utrudnienie odpływu moczu;
- nietrzymanie moczu;
- zespół ucisku rdzenia kręgowego, wynikający ze złamań patologicznych kręgow, a także inne powikłania kostne powstałe w wyniku przerzutów;
- cytopenia – najczęściej jest objawem dużego zaawansowania nowotworu z masywnym zajęciem kości. Zazwyczaj ma charakter normochromiczny i normocytowy;
- miejscowe naciekanie zmian przerzutowych poza obręb kości – prowadzi do ubytków neurologicznych i bólu neuropatycznego, a także do powstania wyczuwalnych palpacyjnie zmian, np. w okolicy żebra;
- zaburzenia krzepnięcia [Szczeklik 2023].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Kontrolowanie postępów choroby polega w znacznym stopniu 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 2023].

Zgodnie z wytycznymi PTU zaleca się ocenę chorych po 3-6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. U chorych w stadium M1 zaleca się kontrolę co 3-6 miesięcy, w której uwzględnione powinny być badanie przezodbytnicze, oznaczenie poziomu PSA, hemoglobiny, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej i testosteronu. U chorych (zwłaszcza w stadium M1b) zaleca się zebranie szczegółowego wywiadu dotyczącego objawów ucisku na rdzeń kręgowy [PTU 2019].

Dodatkowo, bardzo istotna jest obserwacja chorego ukierunkowana na działania niepożądane wynikające ze stosowanej terapii oraz profilaktyka i leczenie powikłań. U chorych leczonych długotrwałą hormonoterapią należy regularnie oceniać gęstość mineralną kości i podejmować profilaktykę oraz leczenie osteoporozy. Ponadto, chorzy powinni być regularnie monitorowani pod kątem ryzyka wystąpienia chorób metabolicznych i chorób układu krążenia, towarzyszących często nowotworom gruczołu krokowego [KRN 2023].

Monitorowanie postępów choroby według Programu Lekowego B.56

Zgodnie z zapisami Programu lekowego B.56, badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia obejmują:

- morfologię krwi z rozmazem (w przypadku leczenia kabazytakselem, olaparybem);
- oznaczenie stężenia bilirubiny (w przypadku leczenia kabazytakselem);
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia kabazytakselem);
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (w przypadku leczenia kabazytakselem);
- oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem);

Badania laboratoryjne wykonuje się:

- badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych;
- przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia kabazytakselem;

- morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia olaparybem).

Z kolei badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu w celu monitorowania skuteczności leczenia obejmują:

- oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, a w przypadku wskazań klinicznych decyzją lekarza kolejne oznaczenia mogą być wykonywane częściej;
- badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy;
- scyntyografię nie rzadziej niż co 6 miesięcy;
- inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.

Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:

- całkowita odpowiedź (CR);
- częściowa odpowiedź (PR) albo nonCR/nonPD;
- stabilizacja (SD) albo non/CR/nonPD;
- progresja (PD);
- całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS).

Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji [Obwieszczenie MZ].

3.6. Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego stanowi pierwszy co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn. Ze względu na zwiększoną popularność badań, polegających na oznaczeniu stężenia PSA w surowicy, wykrywalność przypadków raka prostaty na świecie systematycznie wzrasta. Prawdopodobnie, w związku z wykrywaniem choroby na wczesnym, bezobjawowym etapie oraz coraz skuteczniejszymi metodami leczenia, tempo zachorowalności wzrasta rocznie o około 2,5%, jednakże umieralność rośnie wolniej. Szacuje się, że prawdopodobieństwo zachorowania na raka gruczołu krokowego wynosi 11,6%, a ryzyko zgonu z jego powodu to 2,4%. Według danych przedstawionych w raporcie ESMO na rok 2020, wskaźnik śmiertelności

z powodu raka prostaty w UE wynosi 10,0 na 100 tys., co oznacza redukcję o 7,1% w stosunku do danych z 2015 roku [KRN 2023, AUA SUO 2023, PDQ® 2023, Carioli 2020].

Choć dostępność metod diagnostycznych pozwala na wcześniejsze wykrycie nowotworu, w Polsce wciąż obserwuje się wysoką śmiertelność z powodu raka prostaty, a także późne rozpoznawanie tej choroby. Jedną z głównych przyczyn jest niewykonanie zalecanych badań oraz ignorowanie wczesnych objawów nowotworu przez mężczyzn. W Polsce chorzy często udają się do lekarza dopiero w momencie, gdy pojawią się objawy związane z przerzutami do układu kostnego, co oznacza, że choroba jest już w zaawansowanym stadium i pełne wyleczenie nie jest możliwe [Trząski 2023].

W raporcie opublikowanym przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) zwrócono uwagę, że w przeciwieństwie do innych krajów europejskich, w Polsce w pierwszej dekadzie XXI wieku, od 2004 roku obserwowano utrzymujący się wzrost zarówno zachorowalności, jak i umieralności na raka gruczołu krokowego. Równocześnie wskazano, że mimo najwyższej dynamiki wzrostu zachorowalności, w ostatniej dekadzie, obserwuje się stabilizację umieralności i znaczącą poprawę wskaźników przeżyć. Pomimo to, od 2016 roku w Polsce rak gruczołu krokowego pozostaje najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn oraz jest drugą, po raku płuca, najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych. W 2020 roku stanowił on ok. 19,6% wszystkich zachorowań, oraz ok. 10,6% zgonów na nowotwory u mężczyzn [Wojciechowska 2022].

Według prognoz Światowej Organizacji Zdrowia, liczba nowych przypadków zachorowań na raka prostaty w Polsce będzie systematycznie rosła. Do roku 2030 spodziewanych jest 19 060 nowych przypadków zachorowań, a do roku 2040 liczba ta może sięgnąć 20 631 przypadków. Również liczba zgonów z powodu tej choroby będzie rosła. W 2030 roku przewiduje się 7 905 zgonów, a w 2040 roku 9 897 zgonów. Grupą wiekową o najwyższej zapadalności i śmiertelności będą osoby w wieku ≥ 70 r.ż. [AOTMiT 2019].

Epidemiologia mCRPC

Dane dotyczące częstości występowania, zapadalności i śmiertelności w przypadku mCRPC są ograniczone i często raportowane w niejednorodny sposób. Dane z badań klinicznych wskazują, że od 10% do 50% przypadków raka gruczołu krokowego ulega progresji do mCRPC w czasie 3 lat [Scott 2021]. Zgodnie z analizą danych z 45 krajowych rejestrów nowotworów, przeprowadzoną w 2017 r. szacuje się, że na całym świecie jest 331 000

chorych na mCRPC kwalifikujących się do terapii 1. linii. Przewiduje się, że w latach 2017-2027 liczba ta wzrośnie o 30% [Parihar 2018].

Dostępne dowody wskazują, że we Francji szacowany, standaryzowany względem wieku współczynnik zapadalności na mCRPC wynosi 21 na 100 000 mężczyzn, a szacowany współczynnik chorobowości wynosi 62 na 100 000 mężczyzn [Thurin 2020]. W analizie przeprowadzonej we Włoszech oszacowano, że współczynnik chorobowości w przypadku mCRPC wynosi 16 009 przypadków, co stanowi 3,4% wszystkich przypadków raka gruczołu krokowego [Spandonaro 2021]. Z kolei w analizie przeprowadzonej w USA oszacowano, że współczynnik zapadalności na mCRPC zawiera się w zakresie od 38 150 do 42 970 przypadków, a współczynnik chorobowości – w zakresie od 67 796 do 89 879 przypadków [Scher 2015].

Dostępne dane wskazują, że szacowana częstość występowania mCRPC wynosi 1,6-2,1 na 100 przypadków raka gruczołu krokowego ogółem. Z kolei w przypadku mCRPC z obecnością mutacji *HRR*, stwierdzono, że najwyższą częstość występowania obserwuje się w przypadku mutacji genu *BRCA2*, w tym:

- dla zmiany germlinalnej z częstością w zakresie 4,5-9,3 w na 100 przypadków;
- dla zmiany somatycznej z częstością w zakresie 1,1-15,1 w na 100 przypadków.

Inne powszechne zmiany w genach *HRR* obejmują mutacje germlinalne w genie *ATM*, a także mutacje genów *BRCA1* i *CHEK2* [Shore 2020].

Zachorowania i zgony z powodu raka prostaty w Polsce

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w roku 2020 odnotowano łącznie 14 412 przypadków zachorowań oraz 5 748 zgonów na raka gruczołu krokowego [KRN 2023]. Obserwowana redukcja liczby przypadków zachorowań w 2020 roku najprawdopodobniej jest wynikiem wpływu pandemii koronawirusa SARS-CoV-2.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 5.
Liczba zachorowań i zgonów na nowotwór gruczołu krokowego w latach 2015-2020 w Polsce wg danych KRN

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Zachorowania	15 009	16 650	16 982	17 219	18 279	14 412
Zgony	4 876	5 220	5 365	5 574	5 618	5 748

Źródło: opracowane na podstawie *KRN 2023*

Chorobowość na raka gruczołu krokowego w Polsce

Zgodnie z danymi KRN szacowana chorobowość na raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 2010-2020 wynosiła ok. 106,3 tys. chorych [KRN 2023].

Nie odnaleziono informacji dotyczącej wskaźników epidemiologicznych dla populacji docelowej, tj. chorych na mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana oraz spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego *Programu Lekowego B.56*. W związku z powyższym, szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część raportu HTA dla produktu leczniczego Talzenna® [BIA Talzenna®].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

3.7.1. Wytuczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC).

Należy zwrócić uwagę, że zmiany w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka gruczołu krokowego są wprowadzane zazwyczaj co rok. W najbliższym czasie można spodziewać się kolejnych zmian ze względu na rejestrację nowych leków oraz nowe, trwające badania. W związku z powyższym, spośród odnalezionych wytycznych klinicznych uwzględniono wyłącznie te, które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2023 roku, ponieważ w najnowszych zaleceniach wprowadzono modyfikacje względem lat poprzednich, a tym samym prezentują one najlepszy sposób postępowania w świetle obecnej wiedzy.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na mCRPC oraz 1 dokument opracowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK).

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ⁵	Rok wydania	Cel
NCCN*	2024	Leczenie raka gruczołu krokowego
AHS	2024	Leczenie zaawansowanego/przerzutowego raka gruczołu krokowego
EAU**	2024	Leczenie raka gruczołu krokowego
AUA-SUO	2023	Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego
ESMO	2023	Leczenie raka gruczołu krokowego
PTOK	2023	Zalecenia postępowania diagnostyczno - terapeutycznego w raku gruczołu krokowego
ASCO	2023	Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami

*wersja 3.2024

**wytyczne EAU zostały opracowane przy współpracy z organizacjami:

EANM – ang. *European Association of Nuclear Medicine* – Europejskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, ESTRO – ang. *European Society for Radiotherapy and Oncology* – Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii, ESUR – ang. *European Society of Urogenital Radiology* – Europejskiego Towarzystwa Radiologii Układu Moczowo-Płciowego, ISUP – ang. *International Society of Urological Pathology* – Międzynarodowego Stowarzyszenia Patologów Urologicznych, SIOG – ang. *International Society of Geriatric Oncology* – Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej.

Postępowanie terapeutyczne u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami zależy od wielu czynników, do których należą:

- wcześniejsze leczenie mHSPC i HSPC bez przerzutów;
- wcześniejsze leczenie nmCRPC i mCRPC;
- jakość odpowiedzi i tempo progresji choroby w czasie poprzedniego leczenia;
- znana oporność krzyżowa pomiędzy inhibitorami szlaku receptora androgenowego (AR);
- jednoczesne przyjmowanie leków i znane interakcje leków;
- znane zmiany genetyczne i wysoka niestabilność mikrosatelitarna (MSI-H) lub niezgodność deficytu naprawczego (dMMR);
- znane warianty histologiczne i uszkodzenia w mechanizmie naprawy DNA – w takich przypadkach należy rozważyć terapię platyną lub terapię celowaną, takiej jak inhibitory PARP);
- lokalny status rejestracji leków i sytuacja refundacyjna;
- dostępne badania kliniczne;

⁵ NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; AHS – Służba Zdrowia w Albercie; AUA – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne; SUO – Towarzystwo Onkologii Urologicznej; ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;

- czynniki zależne od chorego, w tym wiek, preferencje oraz obecność chorób współistniejących [EAU 2024].

Najnowsze wytyczne jednoznacznie zalecają zastosowanie inhibitora PARP u chorych z mutacjami w obrębie genów *HRR* [NCCN 2024, EUA 2024, AHS 2024, PTOK 2023, ESMO 2023].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi wydanymi przez NCCN oraz EUA, w przypadku **chorych na mCRPC z obecnością mutacji w genach *HRR***, zaleca się stosowanie inhibitorów PARP w monoterapii lub w skojarzeniu z nowoczesną terapią hormonalną: **talazoparybu (TALA) w skojarzeniu z enzalutamidem**, olaparybu (OLA) w monoterapii lub w skojarzeniu z octanem abirateronu, rukaparybu w monoterapii i niraparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu.

Pozostałe opcje zalecane w leczeniu chorych na mCRPC niezależnie od statusu mutacji w genach *HRR* obejmują:

- nowoczesne terapie hormonalne (NHT): octan abirateronu (ABI), enzalutamid (ENZ);
- chemioterapię: docetaksel (DOC), kabazytaksel (KAB) ± karboplatyna;
- radiofarmaceutyki: rad-223, 177Lu-PSMA-617;
- inne: sipuleucel-T, mitoksantron, pembrolizumab, inne terapie hormonalne 2. linii.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi NCCN u chorych na mCRPC zaleca się wykonanie w tkance nowotworowej badań mających na celu wykrycie mutacji w genach *HRR* oraz należy rozważyć przeprowadzenie oceny niestabilności mikrosatelitarnej lub zaburzeń naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA. Uzyskane informacje mogą zostać wykorzystane w procesie kwalifikacji chorych do leczenia z wykorzystaniem inhibitorów PARP, inhibitorów punktów kontrolnych oraz poradnictwa genetycznego.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis wytycznych.

Tabela 6.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mCRPC

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
NCCN 2024 ⁶	<p>Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (M1): <u>Niehormonalna terapia systemowa u chorych na CRPC M1 obejmuje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC + jednoczesne podawanie sterydów; • KAB + jednoczesne podawanie sterydów; • KAB + karboplatyna + jednoczesne podawanie sterydów; • mitoksantron + prednizon; • <u>inhibitory PARB ± NHT:</u> <p><u>Leczenie hormonalne 2. linii u chorych na CRPC M1 obejmuje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie terapii hormonalnej 2. linii może obejmować nowoczesną terapię hormonalną, tj. niektóre antyandrogeny drugiej generacji i inhibitory metabolizmu androgenów (np. ABI, ABI drobnocząsteczkowy i ENZ) oraz niektóre terapie skojarzone z NHT / terapii celowanej; • pozostałe opcje obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ○ antyandrogeny pierwszej generacji (nilutamid, flutamid lub bikalutamid); ○ kortykosteroidy (hydrokortyzon, prednizon lub deksametazon); ○ odstawienie antyandrogenów; ○ ketokonazol + hydrokortyzon; ○ ABI lub ENZ po progresji podczas stosowania innych nowoczesnych terapiach hormonalnych; ○ ABI + deksametazon po progresji po zastosowaniu ABI. <p>Chorzy, którzy nie stosowali wcześniej ani DOC ani nowoczesnych terapii hormonalnych (NHT)⁷ <u>Preferowane opcje terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ABI [kategoria 1]⁸;

⁶ Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej

⁷ NHT obejmują ABI, ENZ, DAR lub APA. ABI podawany jako składowa terapii neoadiuwantowej lub skojarzonej lub adiuwantowej ADT z EBRT nie jest uważany za wcześniejszą NHT

⁸ Zamiast standardowej postaci można zastosować ABI w postaci drobnocząsteczkowej (inna zalecana opcja). Podana kategoria ma zastosowanie tylko w przypadku braku przerzutów do narządów trzewnych.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • DOC [kategoria 1]⁹; • ENZ [kategoria 1]. <p><u>Opcje terapeutyczne zalecane w określonych warunkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TALA+ENZ u chorych z obecnością HRRm [kategoria 1]. TALA w skojarzeniu z ENZ jest opcją terapeutyczną dla chorych z uprzednio nieleczonym (wcześniejsze leczenie raka prostaty na wcześniejszym stadium jest dozwolone) mCRPC z obecnością mutacji germinalnej i/lub somatycznej w genie <i>HRR</i> (<i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>ATM</i>, <i>ATR</i>, <i>CDK12</i>, <i>CHEK2</i>, <i>FANCA</i>, <i>MLH1</i>, <i>MRE11A</i>, <i>NBN</i>, <i>PALB2</i> lub <i>RAD51C</i>). Odpowiedź może być zróżnicowana w zależności od konkretnej mutacji genu. Stosowanie TALA+ENZ u osób, które otrzymały wcześniej NHT, jest kontrowersyjne, ponieważ w tym przypadku nie wykazano korzyści takiego połączenia w porównaniu ze stosowaniem samego inhibitora PARP, ale odpowiedź na leczenie jest prawdopodobna; • niraparyb + ABI u chorych z obecnością mutacji w genie <i>BRCA</i>¹⁰ [kategoria 1]; • OLA + ABI u chorych z obecnością mutacji w genie <i>BRCA</i>¹¹ [kategoria 1]; • rad-223¹² w przypadku objawowych przerzutów do kości [kategoria 1]; • sipuleucel-T¹³ [kategoria 1]; • pembrolizumab w przypadku MSI-H lub dMMR [kategoria 2B]; <p><u>Inne zalecane opcje terapeutyczne:</u></p>

⁹ Chociaż większość chorych bez objawów nie jest leczona chemioterapią, korzyści w zakresie przeżycia zgłaszane w przypadku DOC dotyczą chorych z objawami lub bez nich. DOC można rozważyć u chorych z objawami szybkiej progresji lub przerzutami do narządów wewnętrznych pomimo braku objawów

¹⁰ Niraparyb w skojarzeniu z abirateronem (tabletką złożoną) jest opcją terapeutyczną dla chorych z uprzednio nieleczonym (wcześniejsze leczenie raka prostaty na wcześniejszym stadium jest dozwolone) mCRPC z obecnością mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2* (germinalną i/lub somatyczną). Stosowanie niraparybu + ABI u osób, które otrzymały wcześniej NHT, jest kontrowersyjne, ponieważ w tym przypadku nie wykazano korzyści takiego połączenia w porównaniu ze stosowaniem samego inhibitora PARP, ale odpowiedź jest prawdopodobna. ABI w postaci drobnocząsteczkowej można podawać z niraparybem w monoterapii jako substytut skojarzenia niraparybu i ABI w tabletkce (kategoria 2B; inna zalecana opcja).

¹¹ OLA + ABI (tabletką złożoną) jest opcją terapeutyczną dla chorych z uprzednio nieleczonym (wcześniejsze leczenie raka prostaty na wcześniejszym stadium jest dozwolone) mCRPC z obecnością mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2* (germinalną i/lub somatyczną).

¹² Rad-223 nie jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z DOC lub jakąkolwiek inną terapią systemową z wyjątkiem ADT i nie powinien być stosowany u chorych z przerzutami trzewnymi. Zaleca się jednoczesne stosowanie denosumabu lub kwasu zoledronowego.

¹³ Sipuleucel-T jest zalecany wyłącznie w przypadku chorych z bezobjawowym lub skąpoobjawowym przebiegiem choroby, bez przerzutów do wątroby, o oczekiwanej długości życia >6 miesięcy i stanie sprawności ECOG 0-1. Nie odnotowano korzyści ze stosowania sipuleucelu-T u chorych z przerzutami do trzewi i nie jest on zalecany w tej populacji. Nie zaleca się ponadto stosowania leku sipuleucel-T u chorych z drobnokomórkowym/neuroendokrynnym rakiem prostaty

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • pozostałe opcje leczenia hormonalnego 2. linii. <p>Chorzy z progresją po NHT, u których nie zastosowano wcześniej DOC:</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC [kategoria 1]; • OLA w przypadku mutacji <i>BRCA</i> [kategoria 1]; • rukaparyb¹⁴ w przypadku mutacji <i>BRCA</i> [kategoria 1]; <p><u>Opcje terapeutyczne zalecane w określonych warunkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TALA+ENZ u chorych z obecnością HRRm [kategoria 2B]; • KAB + karboplatyna¹⁵; • niraparyb + ABI u chorych z obecnością mutacji w genie <i>BRCA</i> [kategoria 2B]; • OLA w przypadku mutacji genów <i>HRR</i> innych niż <i>BRCA1/2</i> [kategoria 1]; • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości [kategoria 1]; • sipuleucel-T; • pembrolizumab w przypadku MSI-H lub dMMR [kategoria 2B]; <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pozostałe opcje leczenia hormonalnego 2. linii¹⁶. <p>Chorzy z progresją po DOC, u których nie zastosowano wcześniej NHT:</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ABI [kategoria 1]; • KAB;

¹⁴ Rukaparyb jest opcją leczenia dla chorych z mCRPC i patogenną mutacją *BRCA1* lub *BRCA2* (germinalną i/lub somatyczną), którzy byli leczeni terapią ukierunkowaną na receptor androgenowy i chemioterapią opartą na taksanach. Jeśli chory nie kwalifikuje się do chemioterapii, można rozważyć zastosowanie rytaparybu, nawet jeśli terapia oparta na taksanach nie została podana.

¹⁵ KAB 20 mg/m² z karboplatyną AUC 4 mg/ml/min ze wsparciem czynnika wzrostu można rozważyć u sprawnych chorych z agresywnym wariantem raka gruczołu krokowego (przerzuty trzewne, niskie stężenie PSA i rozległa choroba, wysokie stężenie LDH, wysokie stężenie CEA, lityczne przerzuty do kości, histologia NEPC) lub niekorzystną genomiką (defekty ≥ 2 PTEN, TP53 i RB1).

¹⁶ Inne terapie hormonalne 2. linii obejmują ABI, ABI drobnocząsteczkowy i ENZ u chorych z progresją choroby po wcześniejszej NHT. Ponadto można rozważyć zmianę prednizonu lub metyloprednizolonu na deksametazon w dawce 1 mg/dobę u chorych z progresją choroby po zastosowaniu ABI w dowolnej postaci

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • ENZ [kategoria 1]. <p><u>Opcje terapeutyczne zalecane w określonych warunkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TALA + ENZ u chorych z obecnością HRRm; • KAB + karboplatyna; • mitoksantron w ramach terapii paliatywnej u chorych objawowych, którzy nie tolerują innych terapii; • niraparyb + ABI u chorych z obecnością mutacji w genie <i>BRCA</i>; • OLA + ABI u chorych z obecnością mutacji w genie <i>BRCA</i>; • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości [kategoria 1]; • sipuleucel-T; • pembrolizumab w przypadku MSI-H lub dMMR [kategoria 2B]; <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pozostałe opcje leczenia hormonalnego 2. linii. <p>Chorzy z progresją po DOC i NHT:</p> <p><u>Preferowane schematy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • KAB [kategoria 1]¹⁷; • DOC ponowne podanie; <p><u>Opcje terapeutyczne zalecane w określonych warunkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • KAB + karboplatyna; • ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w przypadku PSMA-dodatnich przerzutów [kategoria 1]; • mitoksantron w ramach terapii paliatywnej u chorych objawowych, którzy nie tolerują innych terapii; • OLA w przypadku mutacji w genach <i>HRR</i> [kategoria 1]¹⁷; • pembrolizumab w przypadku MSI-H, dMMR lub obciążeniem mutacyjnym guza ≥ 10 mut/Mb; • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości [kategoria 1]¹⁷; • rukaparyb w przypadku mutacji <i>BRCA</i>; <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pozostałe opcje leczenia hormonalnego 2. linii¹⁸.

¹⁷ Podana kategoria ma zastosowanie tylko w przypadku braku przerzutów do narządów wewnętrznych

¹⁸ Inne terapie hormonalne 2. linii obejmują ABI, ABI drobnocząsteczkowy i ENZ u chorych z progresją choroby po wcześniejszej NHT. Ponadto można rozważyć zmianę prednizonu lub metyloprednizolonu na deksametazon w dawce 1 mg/dobę u chorych z progresją choroby po zastosowaniu ABI w dowolnej postaci

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
AHS 2024	<p><u>Leczenie mCRPC</u></p> <p>Po zastosowaniu inhibitora szlaku receptora androgenowego (np. u chorych z mHSPC lub nmCRPC) odradza się stosowanie kolejnych inhibitorów szlaku receptora androgenowego i należy zdecydowanie rozważyć chemioterapię opartą na taksanach. W związku z tym chorzy z kliniczną i/lub radiologiczną progresją po zastosowaniu inhibitorów szlaku receptora androgenowego (tj. ABI, APA, DAR, ENZ) powinni być kierowani do rozważenia chemioterapii w ramach onkologii medycznej.</p> <p>U wszystkich chorych, uprzednio nieleczonych inhibitorami szlaku receptora androgenowego należy rozważyć zastosowanie NHT (ABI + prednizon lub ENZ) lub udział w badaniach klinicznych przed ponownym rozpoczęciem dotychczas stosowanych opcji terapeutycznych, takich jak niesteroidowe leki o działaniu antyandrogenowym (NSAA).</p> <p>U chorych z przerzutowym i/lub opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego należy zdecydowanie rozważyć przeprowadzenie badań genetycznych w kierunku mutacji <i>BRCA1/2</i> lub <i>ATM</i> i innych zmian w genach zaangażowanych w naprawę przez rekombinację homologiczną (HRR). Każdemu choremu leczonego inhibitorem szlaku receptora androgenowego (tj. ABI, APA, DAR, ENZ) należy zaproponować wykonanie badania. Wyniki badań genetycznych mają znaczenie prognostyczne, terapeutyczne, a także związane są z rodzinnymi badaniami przesiewowymi. W przypadku zidentyfikowania zmian genomowych zachęca się do dyskusji w interdyscyplinarnym zespole. Lekarz zlecający powinien zorganizować skierowanie do ośrodków opieki nad chorymi na nowotwory dziedziczne w przypadku chorych, u których stwierdzono mutacje genów HRR.</p> <p>Leczenie inhibitorem PARP (np. olaparybem) należy rozważyć u chorych, u których zidentyfikowano mutację <i>BRCA1/2</i> lub <i>ATM</i>, którzy byli wcześniej leczeni za pomocą inhibitorów szlaku receptora androgenowego w dowolnym momencie leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Chemioterapię opartą na platynie można rozważyć w przypadku zidentyfikowania mutacji <i>BRCA1/2</i>, <i>ATM</i> lub innej mutacji genu naprawy uszkodzeń DNA. Modyfikacje w obrębie genu <i>ATM</i> mogą wymagać zastosowania chemioterapii przed zastosowaniem leczenia inhibitorami PARP. W związku z tym onkologia medyczna powinna być zaangażowana w opiekę nad tą specyficzną grupą chorych przed rozpoczęciem stosowania inhibitorów PARP.</p> <p><u>Leczenie 1. linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ABI 1000 mg p.o. dziennie + prednizon 5 mg p.o. 2 razy dziennie można zastosować przed terapią DOC; • DOC 75 mg/m² i.v. Q3W + prednizon 5 mg 2 razy dziennie; • ENZ 160 mg dziennie p.o można zastosować przed terapią DOC. <p><u>Leczenie 2. linii:</u></p> <p><u>W przypadku progresji po chemioterapii DOC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • KAB i.v. Q3W + prednizon 10 mg p.o na dobę. Można też rozważyć dawkę 20 mg lub 25 mg na dobę; • ABI lub ENZ; • u chorych z objawowym mCRPC z przerzutami do kości oraz bez przerzutów trzewnych można zastosować rad-223 w dawce 50 kBq (1,35 µCi) na kg masy ciała w odstępach 4-tygodniowych, w sumie 6 wstrzyknięć. <p><u>W przypadku progresji po leczeniu ABI, APA, DAR lub ENZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia DOC; • OLA – w przypadku chorych z mutacjami <i>BRCA1/2</i> lub <i>ATM</i>. Mutacje <i>ATM</i> mogą wymagać rozważenia chemioterapii przed zastosowaniem inhibitorów PARP. Inne zmiany w genach szlaku naprawy uszkodzeń DNA nie kwalifikują się do terapii OLA;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> u chorych z obecnością mutacji w genach szlaku naprawy uszkodzeń DNA (np. <i>BRCA1/2</i>, <i>ATM</i>) należy rozważyć chemioterapię opartą na platynie i zachęca się do dyskusji w ramach wielodyscyplinarnych komisji. <p><u>Kolejne linie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie innej opcji terapeutycznej spośród wymienionych powyżej, jeśli nie była wcześniej stosowana; w przypadku, gdy chory otrzymał DOC i ARAT, kolejną preferowaną opcję terapeutyczną może stanowić KAB, pod warunkiem, że chory kwalifikuje się do takiego leczenia; ponowne podanie DOC Q3W w skojarzeniu z prednizonem w dawce 5 mg p.o. 2 razy na dobę może stanowić terapię paliatywną. <p>Przyszłe terapie¹⁹:</p> <ul style="list-style-type: none"> talazoparyb + enzalutamid; skojarzenie inhibitora PARP z inhibitorem szlaku receptora androgenowego można rozważyć u chorych z mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których uznano chemioterapię za nieodpowiednią w pierwszej linii leczenia mCRPC; niraparyb + abirateron; olaparyb + abirateron; 177Lu-PSMA można rozważyć u chorych z mCRPC z dodatnim wynikiem badania PSMA PET/CT, którzy wcześniej otrzymywali inhibitor szlaku receptora androgenowego i docetaksel. Wykazywał on poprawę przeżycia całkowitego, w przeciwieństwie do BSC.
EAU 2024	<p>Rak gruczołu krokowego – 1 linia terapii w chorobie przerzutowej M1:</p> <ul style="list-style-type: none"> należy zaoferować natychmiastową terapię systemową ADT w celu złagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka potencjalnie poważnych następstw zaawansowanej choroby (ucisk rdzenia kręgowego złamania patologiczne, niedrożność moczowodu) [siła rekomendacji: silna]; na początku terapii ADT należy zaproponować LHRH lub orhektomię w przypadku chorych ze zbliżającymi się powikłaniami klinicznymi, takimi jak ucisk rdzenia kręgowego lub niedrożność ujścia pęcherza moczowego [siła rekomendacji: silna]; należy zaoferować krótkoterminowe podawanie antagonisty receptora androgenowego (AR) starszej generacji chorym rozpoczynającym leczenie agonistą LHRH w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zjawiska "zaostżenia" choroby [siła rekomendacji: słaba]; nie należy oferować monoterapii AR [siła rekomendacji: silna]; nie należy oferować monoterapii ADT chorych, u których po raz pierwszy wystąpiła choroba M1, 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 wystąpienia działań niepożądanych [siła rekomendacji: silna]; należy zaoferować ADT w skojarzeniu z ABI i prednizonem lub APA lub ENZ u chorych, kwalifikujących się do stosowania tego schematu [siła rekomendacji: silna];

¹⁹ Poniższe terapie są zatwierdzone przez departament rządu Kanady, odpowiedzialny za politykę zdrowotną, ale nie są finansowane, ponieważ są obecnie poddawane weryfikacji przez CADTH. Mogą być jednakże dostępne specjalne programy dostępu i współfinansowania wymienionych opcji terapeutycznych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • należy zaoferować DOC wyłącznie w skojarzeniu z ADT + ABI lub DAR u chorych, którzy kwalifikują się do leczenia DOC [siła rekomendacji: silna]; • należy zaoferować ADT w skojarzeniu z radioterapią (RT) gruczołu krokowego (z zastosowaniem dawek do równoważnych 72 Gy we frakcjach 2 Gy) u chorych, u których pierwszym objawem jest choroba M1 i którzy mają niską objętość guza według kryteriów CHAARTED/choroba M1a [siła rekomendacji: silna]; • nie należy oferować ADT w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym u chorych z chorobą M1 (z wyjątkiem badań klinicznych) [siła rekomendacji: silna]; • terapię ukierunkowaną na przerzuty należy oferować wyłącznie chorym z chorobą M1 w ramach badań klinicznych lub dobrze zaprojektowanych prospektywnych badań kohortowych [siła rekomendacji: silna]. <p>Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w wyborze leczenia należy kierować się stanem sprawności chorego, objawami, chorobami współistniejącymi, lokalizacją i rozległością choroby, profilem genomowym, preferencjami chorego oraz wcześniejszym leczeniem hormonowrażliwego przerzutowego raka stercza (mHSPC). Zaleca się leczenie za pomocą: ABI, KAB, DOC, ENZ, ¹⁷⁷lutetium-PSMA-617-radioligand, rad-223, sipuleucel-T, a u chorych z mutacjami <i>HRR</i>: OLA, OLA/ABI, niraparyb/ABI, rukaparyb, TALA/ENZ) [siła rekomendacji: silna]; • chorym z mCRPC, którzy są kandydatami do leczenia cytotoksycznego i nie otrzymują chemioterapii należy zaoferować DOC w dawce 75 mg/m² Q3W [siła rekomendacji: silna]; • <u>chorym wcześniej nieleczonym z powodu mCRPC i posiadającym mutację <i>HRR</i> lub <i>BRCA</i></u> należy zaproponować ABI w skojarzeniu z OLA, jeśli chory kwalifikuje się do leczenia obydwoma lekami [siła rekomendacji: silna]; • <u>chorym wcześniej nieleczonym z powodu mCRPC i z mutacją <i>BRCA</i></u> należy zaproponować ABI w skojarzeniu z niraparybem, jeśli chory kwalifikuje się do leczenia obydwoma lekami [siła rekomendacji: silna]; • <u>chorym wcześniej nieleczonym z powodu mCRPC i posiadającym mutację <i>HRR</i></u> należy podać enzalutamid w skojarzeniu z talazoparybem, jeśli chory kwalifikuje się do leczenia obydwoma lekami [siła rekomendacji: silna]; • wcześniej leczonym chorym z odpowiednimi mutacjami DNA należy podać inhibitory PARP [siła rekomendacji: silna]; • chorym z mCRPC i progresją po chemioterapii DOC należy zaoferować dalsze opcje leczenia przedłużającego życie, obejmujące: ABI, KAB, ENZ, rad-223 i OLA w przypadku <u>zmian DNA w obrębie genów <i>HRR</i></u> [siła rekomendacji: silna]; • dalsze decyzje dotyczące leczenia mCRPC należy podejmować w oparciu o stan sprawności chorego, wcześniejsze leczenie, objawy, choroby współistniejące, profil genomowy, stopień zaawansowania choroby i preferencje chorego [siła rekomendacji: silna]; • chorym wcześniej leczonym 1 lub 2 liniami chemioterapii należy zaoferować leczenie za pomocą ABI lub ENZ [siła rekomendacji: silna]; • należy unikać włączania do terapii kolejnych leków ukierunkowanych na receptor androgenowy (AR) [siła rekomendacji: słaba]; • chorym wcześniej leczonym ABI lub ENZ należy zaoferować chemioterapię [siła rekomendacji: silna]; • chorym wcześniej leczonym DOC należy zaoferować leczenie KAB [siła rekomendacji: silna]; • chorym wcześniej leczonym DOC, u których wystąpiła progresja choroby w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia ABI lub ENZ, należy zaoferować leczenie KAB [siła rekomendacji: silna];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> wcześniej leczonym chorym z mCRPC z ≥ 1 zmianą przerzutową, wykazującą wysoką ekspresję PSMA²⁰ (przekraczającą wychwyty w wątrobie) widoczną w badaniu PET TK, należy zaoferować leczenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [siła rekomendacji: silna];
ASCO 2023	<p><u>Leczenie chorych na mCRPC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorym z PSMA widoczną w badaniu PET TK, z progresją po uprzednim leczeniu jedną linią terapii inhibitorem szlaku receptora androgenowego i co najmniej jedną linią chemioterapii należy zaoferować leczenie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 i.v Q6W przez 4-6 cykli. Chorych należy wyselekcjonować za pomocą PSMA PET [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]; leczenie za pomocą ADT (farmaceutyczna lub chirurgiczna) należy kontynuować przez czas nieokreślony, niezależnie od dodatkowych terapii [siła rekomendacji: umiarkowana; poziom dowodów: niski]; terapię dodaną do ADT, dla których wykazano dodatkowe korzyści w przeżyciu i jakości życia: <ul style="list-style-type: none"> ABI + prednizon [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki]; ENZ [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki]; rad-223 w przypadku chorych z przerzutami do kości [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: wysoki]; DOC + prednizon²¹ [siła rekomendacji: umiarkowana; poziom dowodów: wysoki]; terapię dodaną do ADT, dla których wykazano dodatkowe korzyści w przeżyciu, ale z niejasnym wpływem na jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> sipuluecel-T u chorych z bezobjawowym lub skąpoobjawowym przebiegiem choroby [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: umiarkowany]; KAB + prednizon u chorych z progresją po leczeniu DOC [siła rekomendacji: umiarkowana; poziom dowodów: wysoki]; terapię dodaną do ADT, dla których wykazano dodatkowe korzyści w jakości życia, ale bez korzyści w zakresie przeżycia: <ul style="list-style-type: none"> mitoksantron + prednizon [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski]; terapię dodaną do ADT, aktywne biologiczne, ale z nieznanym wpływem na przeżycie lub jakość życia: <ul style="list-style-type: none"> antyandrogeny (bikalutamid, flutamid, nilutamid) [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski]; ketokonazol [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski]; monoterapia małymi dawkami kortykosteroidów [siła rekomendacji: słaba; poziom dowodów: niski]; terapię dodaną do ADT, nie wykazujące korzyści w zakresie przeżycia lub jakości życia: <ul style="list-style-type: none"> nie należy podawać bewacyzumabu, estramustyny i sunitynibu [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany]; opiekę paliatywną należy zapewnić wszystkim chorym, zwłaszcza tym, u których występują objawy lub pogorszenie jakości życia, niezależnie od rodzaju leczenia [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: umiarkowany].

²⁰ antygen błonowy specyficzny dla prostaty

²¹ Najnowsze dane sugerują znaczną korzyść w zakresie przeżycia po dodaniu ograniczonej dawki DOC do terapii ADT u chorych z nowo rozpoznanym androgenowrażliwym rakiem prostaty z przerzutami, głównie u mężczyzn z dużym obciążeniem chorobą przerzutową w chwili rozpoznania (choroba trzewna i/lub > 4 zmiany przerzutowe do kości). Nie są znane dodatkowe korzyści lub toksyczność związane z późniejszym wycofaniem leczenia DOC u chorych z rakiem opornym na kastrację

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
AUA-SUO 2023	<p><u>Leczenie mCRPC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych z nowo rozpoznany mCRPC, którzy nie otrzymali wcześniej ADT, należy kontynuować ADT z ABI, prednizonem lub ENZ [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: A] lub DOC [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: B] • u chorych z bezobjawowym lub skąpoobjawowym przebiegiem choroby, można zastosować sipuleucel-T [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: B]; • u chorych z objawami przerzutów do kości i bez przerzutów trzewnych lub powiększenia węzłów chłonnych >3 cm należy zaproponować leczenie radem-223 [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: B]; • u chorych z postępującym mCRPC, którzy wcześniej otrzymali DOC i inhibitor szlaku androgenowego z dodatnim wynikiem badania obrazowego PSMA PET należy oferować ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: B]; • u chorych, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię DOC w monoterapii lub skojarzeniu z ABI + prednizonem lub ENZ można zaproponować KAB [siła rekomendacji: warunkowa; poziom dowodów: B]; • u chorych, którzy przyjmowali wcześniej chemioterapię DOC w skojarzeniu z ABI + prednizonem lub ENZ można zaproponować KAB. Należy zalecić KAB zamiast alternatywnej terapii ukierunkowanej na szlak androgenowy [siła rekomendacji: silna; poziom dowodów: B]; • u chorych z obecnością lub podejrzeniem mutacji w genach <i>HRR</i> (germinalnej lub somatycznej) należy zaproponować inhibitor PARP po wcześniejszym leczeniu ENZ lub ABI i/lub chemioterapii opartej na taksanach. Chemioterapię opartą na platynie można zaoferować jako alternatywę chorem, którzy nie mogą stosować lub otrzymać inhibitora PARP [siła rekomendacji: umiarkowana; poziom dowodów: C]; • u chorych z MSI-H lub dMMR należy zaproponować pembrolizumab [siła rekomendacji: umiarkowana; poziom dowodów: C].
ESMO 2023	<p><u>U chorych na mCRPC wśród opcji możliwych do zastosowania wskazano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + BSC u dorosłych chorych z ekspresją PSMA i chorobą postępującą, leczonych wcześniej inhibitorami szlaku receptora androgenowego i chemioterapią opartą na taksanach [ESMO MCBS score 4 (form 2a)]; • ABI + prednizon u chorych z postępującą chorobą w czasie trwania lub po zastosowaniu chemioterapii opartej na DOC [ESMO MCBS score 4 (form 2a)] lub u chorych nieleczonych wcześniej chemioterapią [ESMO MCBS score 2 (form 2a)]; • KAB + prednizon lub prednizon u chorych leczonych wcześniej schematem zawierającym DOC [ESMO MCBS score 2 (form 2a)] lub u chorych stosujących wcześniej DOC i terapią ukierunkowaną na AR [ESMO MCBS score 3 (form 2a)]; • DOC Q3W + prednizon/prednizonol u chorych na mCRPC [ESMO MCBS score 3 (form 2a)]; • ENZ u dorosłych chorych z bezobjawowym lub skąpoobjawowym przebiegiem choroby po niepowodzeniu ADT, z brakiem klinicznego wskazania do chemioterapii [ESMO MCBS score 4 (form 2b)] lub u chorych z postępującą chorobą w czasie trwania lub po zastosowaniu DOC [ESMO MCBS score 4 (form 2a)]; • OLA u chorych z ≥1 mutacją <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> lub <i>ATM</i> z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, w tym po terapii NHT [ESMO MCBS score 3 (form 2b)]; • OLA u chorych z ≥1 szkodliwą lub prawdopodobnie szkodliwą mutacją germinalną lub somatyczną genu <i>HRR</i> (<i>BRIP1</i>, <i>BARD1</i>, <i>CDK12</i>, <i>CHEK1</i>, <i>CHEK2</i>, <i>FANCL</i>, <i>PALB2</i>, <i>PPP2R2A</i>, <i>RAD51B</i>, <i>RAD51C</i>, <i>RAD51D</i> lub <i>RAD54L</i>), u których nastąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu ENZ lub ABI [ESMO MCBS score b/d (form 2a)]; • OLA + ABI + prednizon/ prednizonol u chorych z brakiem klinicznego wskazania do chemioterapii [ESMO MCBS score 2 (form 2a)];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> rad-223 + BSC u chorych z objawowymi przerzutami do kości i brakiem przerzutów do trzewi z progresją po 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego (innego niż analogi LHRH) lub niekwalifikujący się do żadnego dostępnego leczenia systemowego [ESMO MCBS score 4 (form 2a)]; rukoparyb u chorych ze szkodliwą mutacją <i>BRCA</i> (germinalną i/lub somatyczną), którzy byli leczeni terapią ukierunkowaną na AR i chemioterapią opartą na taksanach [ESMO MCBS score 3 (form 3)]; <p>Leczenie mCRPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z mCRPC z mutacją <i>BRCA1/2</i> lub <i>ATM</i> przyjmujących ARAT z/bez wcześniejszego leczenia taksanami, należy rozważyć terapię za pomocą OLA [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 3]; u chorych z mCRPC, uznanych za wystarczająco sprawnych, którzy otrzymali ARAT (ABI, APA, DAR, ENZ) i DOC należy zastosować: <ul style="list-style-type: none"> ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 u chorych z rakiem wykazującym ekspresję PSMA w badaniu PET i bez zmian bez ekspresji PSMA [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]; KAB [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3].
PTOK 2023	<p>Leczenie 1. linii u chorych z mCRPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> DOC (75 mg/m² Q3W lub 50 mg/m² Q2W) jest wartościową opcją terapeutyczną u chorych z mCRPC zarówno przed, jak i po stosowaniu NHT [I, A]; nie należy stosować leczenia tradycyjnymi antyandrogenami (słabe, odwracalne blokery AR, np. flutamid, bikalutamid) u chorych na mCRPC w zastępstwie leków o udowodnionej aktywności [I, A]; ABI i ENZ są lekami stosowanymi w 1. linii leczenia systemowego u bezobjawowych lub skąpoobjawowych chorych na mCRPC w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) [I, A]; w praktyce klinicznej nie zaleca się stosowania NHT u chorych wcześniej eksponowanych na leki z tej grupy [II, B]; u chorych na mCRPC kwalifikowanych do leczenia systemowego należy udokumentować kastracyjne stężenie testosteronu i utrzymywać je w czasie terapii [I, A]; KAB nie powinien być stosowany w 1. linii chemioterapii u chorych na mCRPC [I, A]; u chorych na mCRPC z grupy wysokiego ryzyka, tj. obecne przerzuty do wątroby lub wystąpienie oporności na kastrację w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia ADT, lub obecność ≥ 4 z czynników (LDH > N, ECOG = 2, przerzuty narządowe, hipoalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w czasie 36 mies. od rozpoczęcia ADT) należy rozważyć zastosowanie DOC przed NHT [II, B]; <p>Leczenie ≥ 2 linii chorych na mCRPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> decyzja o zmianie leczenia powinna być podjęta w momencie stwierdzenia pierwszych objawów progresji procesu nowotworowego – optymalnie przed wystąpieniem poważnych objawów mogących istotnie ograniczyć możliwości dalszego leczenia [IV, B]; u chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na DOC, którzy wcześniej nie byli leczeni NHT, należy zastosować ABI lub ENZ [I, A]; rad-223 jest wskazany do leczenia chorych na mCRPC z przerzutami zlokalizowanymi przede wszystkim w układzie kostnym, u których doszło do niepowodzenia chemioterapii lub nie ma możliwości jej zastosowania [I, A]; nie należy łączyć radu-223 z NHT z uwagi na brak korzyści klinicznych z takiego postępowania i wysokie ryzyko złamań [II, B]; u chorych po niepowodzeniu NHT i DOC należy zastosować KAB [I, A]; ze względu na porównywalną skuteczność (w odniesieniu do wpływu na OS) przy jednocześnie niższej toksyczności preferowana jest niższa (20 mg/m²) w stosunku do standardowej (25 mg/m²) dawka KAB [II, B];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> u chorych po niepowodzeniu leczenia NHT, u których w tkance nowotworowej stwierdza się obecność mutacji BRCA1 lub BRCA2, należy zastosować OLA [I, A]; u chorych po niepowodzeniu leczenia NHT i DOC, u których występują kliniczne wykładniki odróżnicowania neuroendokrynnego lub takie odróżnicowanie potwierdzono w biopsji, należy zastosować chemioterapię opartą na pochodnych platyny [III, B]. <p>Schemat postępowania w mCRPC zalecany przez PTOK przedstawia poniższy diagram</p>

EAU 2024

Siła rekomendacji:

zastosowano zmodyfikowaną metodykę GRADE²²; 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

NCCN 2024

Siła rekomendacji:

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

2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłówna 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

PTOK 2023

Stopień 1A – Silna rekomendacja (stosowana u większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o wysokiej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o wysokiej jakości pochodzący z badania typu RCT bez istotnych ograniczeń lub silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych

Stopień 1B – Silna rekomendacja (może być zastosowana u większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o średniej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o średniej jakości pochodzący z badania typu RCT z istotnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) bądź wyjątkowo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych.

Stopień 1C – Silna rekomendacja (ale może ulec zmianie, gdy będzie dostępny dowód o wysokiej jakości), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków.

Stopień 2A – Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna w zależności od okoliczności lub wartości uznawanych przez chorego bądź społeczeństwo), dowód o wysokiej jakości. Korzyści równoważą ryzyko i obciążenia. Badania typu RCT bez poważnych ograniczeń lub silny dowód pochodzący z badań obserwacyjnych.

Stopień 2B – Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna w zależności od okoliczności lub wartości uznawanych przez chorego lub społeczeństwo), dowód o średniej jakości. Korzyści równoważą ryzyko i obciążenia. Dowód pochodzący z badań typu RCT z poważnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) lub bardzo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych

Stopień 2C – Bardzo słaba rekomendacja (zastosowanie innych metod alternatywnych może być równie uzasadnione), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości. Niepewność w oszacowaniu korzyści, ryzyka i obciążeń lub korzyści, ryzyka i obciążenia mogą się ściśle równoważyć. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej średniej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków.

AUA-SUO 2023

Siła rekomendacji

Silna rekomendacja – znaczna korzyść lub szkoda netto

Umiarkowana rekomendacja – umiarkowana korzyść lub szkoda netto

²² ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

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)

ESMO 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

ESMO-MCBS: Wynik 5 punktów w skali ESMO-MCBS to najwyższa ocena, jaką może uzyskać lek stosowany w przypadku chorób nieuleczalnych. Wynik 4 i 5 świadczy o istotnej korzyści. Im niższy wynik tym niższa korzyść.

ASCO 2023

Poziom dowodów:

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 rekomendacji:

Silna – 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

Umiarkowana – 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

Słaba – 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

3.7.2. Finansowanie terapii w Polsce

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ* obecnie, wśród wymienionych opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne kliniczne, w Polsce ze środków publicznych w leczeniu **opornego na kastrację raka prostaty z przerzutami (mCRPC)** finansowane są leki zawierające następujące substancje czynne:

- antyandrogeny II generacji: octan abirateronu, enzalutamid;
- chemioterapia: docetaksel, kabazytaksel;
- inhibitor PARP: olaparyb.

Ponadto u chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Terapie zalecane w leczeniu dorosłych chorych na mCRPC, ale nie objęte finansowaniem ze środków publicznych to:

- radiofarmaceutyki: dichlorek radu Ra-223 oraz lutetu (Lu-177) wipiwotyd tetraksetan;
- immunoterapia: sipuleucel-T, pembrolizumab;
- inhibitory PARP: niraparyb, rukaparyb oraz talazoparyb (interwencja wnioskowana);
- mitoksantron.

Poniższa tabela zawiera zestawienie leków finansowanych ze środków publicznych w Polsce u chorych na raka gruczołu krokowego z uwzględnieniem stadium choroby.

Tabela 7.

Analiza opcji terapeutycznych finansowanych w leczeniu raka prostaty zależnie od stadium choroby

	Terapia	mHSPC	nmCRPC	mCRPC
Katalog chemioterapii	ABI	<p>Załącznik C.87.a</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie chorych na nowo rozpoznanego mHSPC wysokiego ryzyka w skojarzeniu z ADT. <p>Załącznik c.87.b</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie chorych na mHSPC, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w połączeniu z ADT lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel (ABI+DOC). <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>	<p>Załącznik C.87.b</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie chorych na nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów. <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>	<p>Załącznik C.87.a</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie bezobjawowych lub skąpo objawowych chorych na mCRPC, po niepowodzeniu ADT, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Leczenie chorych na mCRPC, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o DOC. <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>
	DOC	<p>Załącznik C.19: Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>	<p>Pomimo, że jest finansowany niezależnie od postaci PC, wytyczne nie zalecają stosowania chemioterapii gdy nie ma przerzutów.</p>	<p>Załącznik C.19: Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>
Program lekowy B.56	APA	<p>Leczenie chorych na mHSPC z ECOG 0-2 oraz m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> o małym obciążeniu przerzutami (ang. <i>low volume disease</i>); z przeciwwskazaniem do zastosowania DOC; niestosowanie wcześniej leczenia ABI. <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>	<p>Leczenie chorych na nmCRPC z ECOG 0-1 oraz m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów; niestosowanie wcześniej leczenia ABI. <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>	<p>Brak finansowania w postaci mCRPC</p>
	DAR	<p>Brak finansowania w postaci mHSPC</p>	<p>Leczenie chorych na nmCRPC z ECOG 0-1 oraz m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów; niestosowanie wcześniej leczenia ABI. <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>	<p>Brak finansowania w postaci mCRPC</p>

Terapia		mHSPC	nmCRPC	mCRPC
	ENZ	Brak finansowania w postaci mHSPC	Leczenie chorych na nmCRPC z ECOG 0-1 oraz m.in.: <ul style="list-style-type: none"> wysokim ryzykiem rozwoju przerzutów; niestosowanie wcześniej leczenia ABI. Poziom odpłatności: bezpłatny.	Leczenie chorych na mCRPC m.in.: <ul style="list-style-type: none"> z ECOG 0-1 przed lub z ECOG 0-2 po podaniu DOC; niestosowanie wcześniej leczenia ABI. Poziom odpłatności: bezpłatny.
	KAB	Brak finansowania w postaci mHSPC	Brak finansowania w postaci nmCRPC	Leczenie chorych na mCRPC z ECOG 0-2 oraz m.in.: <ul style="list-style-type: none"> po leczeniu DOC. Poziom odpłatności: bezpłatny.
	OLA	Brak finansowania w postaci mHSPC	Brak finansowania w postaci nmCRPC	Leczenie chorych na mCRPC z ECOG 0-2 oraz m.in.: <ul style="list-style-type: none"> progresja po leczeniu NHT; możliwość wcześniejszego zastosowania DOC/KAB; obecność mutacji w genie BRCA1 lub BRCA2. Poziom odpłatności: bezpłatny.
Inne	ADT	W mCRPC deprivacja androgenowa z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH jest stosowana w połączeniu z innymi metodami leczenia (NHT, chemioterapia). W ramach listy aptecznej A finansowane są ADT: <ul style="list-style-type: none"> goserelina we wskazaniu m.in. rak prostaty. Poziom odpłatności: ryczałt; leuprorelina we wskazaniu m.in. rak prostaty. Poziom odpłatności: ryczałt; tryptorelina we wskazaniu m.in. rak prostaty. Poziom odpłatności: ryczałt; degareliks we wskazaniu zaawansowany HSPC. Poziom odpłatności: ryczałt; relugoliks we wskazaniu nowotwory złośliwe – zaawansowana postać HSPC u dorosłych chorych. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu. 		
	RT	W ramach świadczeń opieki zdrowotnej finansowana jest radioterapia (Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ, katalog radioterapii).		

Terapia	mHSPC	nmCRPC	mCRPC
	<p>Octan abirateronu oraz kabazytaksel należy podawać w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem, zalecana jest także premedykacja deksametazonem. Sterydy są finansowane w ramach listy aptecznej A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prednizon we wskazaniu nowotwory złośliwe. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu; • prednizolon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: ryczałt; • deksametazon wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wskazanie pozarejestracyjne nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające – w przypadkach innych niż określone w ChPL oraz nowotwory złośliwe - premedykacja- w przypadkach innych niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt. 		

Źródło: opracowanie własne w oparciu o *Obwieszczenie MZ*

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba medyczna i obciążenie społeczno-ekonomiczne

Rak gruczołu krokowego jest aktualnie jednym z najważniejszych problemów onkologicznych zdrowia publicznego na całym świecie. W 2020 roku odnotowano 1,4 miliona nowych przypadków choroby oraz 375 000 zgonów z powodu tego nowotworu. Jest to najpowszechniej występujący nowotwór u mężczyzn w ponad połowie krajów świata (112 z 185), stanowiący piątą najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów wśród mężczyzn na całym świecie, a w 48 krajach będący główną przyczyną zgonów w tej grupie [Sung 2021]. W Polsce rak gruczołu krokowego pozostaje najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn oraz jest drugą, po raku płuca, najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych [KRN 2023]. Za około 40% przypadków raka prostaty u mężczyzn <55. roku życia odpowiada obecność genów predysponujących. Ostatnie badania wykazały, że aż u 20-30% chorych na mCRPC stwierdza się obecność mutacji w genach *HRR*. Dane literaturowe wskazują ponadto, że mutacje w genie *BRCA1* zwiększają ryzyko zachorowania na raka prostaty u chorych w wieku ≤65 lat 1,8-krotnie, a w genie *BRCA2* aż 4,5-krotnie. **Obecność patogennych mutacji HRR wiąże się z wczesnym początkiem choroby, bardziej agresywnym przebiegiem choroby, częstszymi nawrotami i złym rokowaniem** [PTOK 2023, Scott 2021, Maslov 2023].

Rak gruczołu krokowego we wczesnych etapach rozwoju przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W momencie wystąpienia pierwszych objawów choroba jest już zaawansowana, co skutkuje niepomyślnym rokowaniem dotyczącym przeżycia chorego [Carlsson 2020]. 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). Terapia ADT umożliwia zachowanie kastracyjnego stężenia testosteronu. Niemniej jednak, u części chorych nowotwory gruczołu krokowego postępują pomimo odpowiedniej supresji testosteronu. W pewnym czasie rak prostaty przestaje reagować na leczenie hormonalne i ulega progresji do raka prostaty opornego na kastrację [Maslov 2023].

W przeciwieństwie do chorych ze zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego, u których wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi niemal 100%, rokowanie u chorych z mCRPC jest złe. W związku z tym, wcześniejsze postępowanie terapeutyczne koncentruje się na opóźnieniu występowania zjawiska oporności na kastrację, a po jej wystąpieniu na obniżaniu ryzyka

pojawienia się przerzutów u chorych z progresją biochemiczną. Należy pamiętać, że przyczyną pogorszenia funkcjonowania i ostatecznie zgonu chorego na mCRPC jest wzrost mas nowotworowych [Chowdhury 2020, Francini 2020, PTOK 2023]. Wskaźnik 5-letniego względnego przeżycia dla chorych z przerzutami odległymi utrzymuje się na poziomie około 30% [ACS 2023]. Podobnie, jak w przypadku większości nowotworów, czas przeżycia chorych na mCRPC skraca się wraz z każdą kolejną linią terapii [Shore 2021]. Rozważając dodatkowe leczenie systemowe, należy uwzględnić istotne kwestie związane z łagodzeniem objawów, w tym leczenie bólu, zaparc, anoreksji, nudności, zmęczenia i depresji [EAU 2023].

Rak gruczołu krokowego w istotny sposób obniża jakość życia osoby chorej oraz prowadzi do zaburzeń natury fizycznej i psychicznej chorego, a także najbliższych mu osób [PTU 2019]. Choroba zaburza funkcje układu moczowo-płciowego, wpływając m.in. na częstość oddawania moczu i zaburzenia erekcji. Problemy te, ze względu na intymny i krępujący charakter, wpływają w znaczny sposób na pogorszenie stanu psychicznego osoby chorej oraz mogą być przyczyną rozwoju zaburzeń depresyjnych [Downing 2019, Zaręba 2016]. Towarzyszące chorobie zmęczenie fizyczne i ból powoduje dodatkowo postępujące wycofywanie się społeczne chorych. Podjęte leczenie wiąże się z koniecznością regularnego wykonywania badań, hospitalizacji, czy – w przypadku rodzin sprawujących opiekę nad chorym – reorganizacji życia osobistego i zawodowego, co wpływa na obniżenie zarówno jakości życia, jak i statusu ekonomicznego osoby chorej oraz jej najbliższych, w związku ze zmniejszoną produktywnością i straconym czasem pracy [Skiba 2015]. Co istotne, u chorych na mCRPC, którzy otrzymują terapie stanowiące obecnie standard (w tym NHT i chemioterapia), jakość życia ulega pogorszeniu wraz z wystąpieniem kolejnych objawów choroby oraz w wyniku działań niepożądanych związanych z leczeniem (szczególnie z powodu chemioterapii). W przypadku chorych na mCRPC postępowanie i leczenie chorób współistniejących oraz zdarzeń związanych z układem kostnym wiąże się ze znacznym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej, ponieważ w celu opóźnienia wystąpienia tych zdarzeń i poprawy objawów, konieczne jest specjalne leczenie. Pomimo zastosowania leczenia, zdarzenia i choroby związane z układem kostnym mogą prowadzić do niepełnosprawności, niskiej jakości życia i powikłań wpływających na przeżycie chorych [Saad 2018, Jenkins 2019, Lloyd 2015].

Podczas badań dotyczących oceny jakości życia, prawie wszyscy chorzy na mCRPC nieleczeni wcześniej chemioterapią, zgłaszali obciążenie związane z leczeniem i chorobą. Ogółem, chorzy wskazali ponad 40 niepokojących i wpływających na codzienne funkcjonowanie objawów, które obejmowały m.in. objawy związane z układem moczowym, zmęczenie, ból, sztywność oraz obniżenie sprawności seksualnej związane z leczeniem

hormonalnym. Ponadto, zdecydowana większość chorych zgłaszała niepokój, frustrację, problemy ze snem i problemy w wykonywaniu codziennych czynności w wyniku zmęczenia, bólu, sztywności lub objawów ze strony układu moczowego [Holmstrom 2018]. Z kolei w 2-letnim badaniu oceniającym jakość życia, obejmującym chorych na CRPC w Holandii, zaobserwowano pogorszenie w prawie wszystkich domenach dotyczących funkcjonowania z wyjątkiem funkcjonowania emocjonalnego. Najczęściej zgłaszanymi objawami były zmęczenie i ból. Zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie zdolności do wykonywania pracy, codziennych lub rekreacyjnych czynności oraz funkcjonowania fizycznego. Co więcej, nasilenie objawów związanych z utratą apetytu i zmęčeniami również uległo pogorszeniu w okresie badania [Kuppen 2018].

Jakość życia jest istotnym aspektem wpływającym nie tylko na komfort życia chorych, ale i efektywność leczenia. Chorzy zgłaszający poprawę w zakresie jakości życia są mniej narażeni na wczesną progresję choroby lub zgon i odwrotnie, natomiast chorzy zgłaszający pogorszenie objawów są bardziej narażeni na skrócenie czasu do progresji lub zgonu [Cella 2018].

Zapewnienie holistycznej opieki, obejmującej zarówno terapię ukierunkowaną na nowotwór, jak i wsparcie psychologiczne chorego i jego najbliższych jest kluczowe w procesie leczenia. Równie ważne są preferencje chorego odnośnie metody leczenia, dlatego, jeśli jest to możliwe, należy uwzględnić je przy wyborze optymalnej opcji terapeutycznej [PTU 2019].

Co istotne, wybór najlepszej, zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa, opcji terapeutycznej opiera się na analizie 3 kluczowych aspektów, tj.:

- charakterystyce chorych, uwzględniającej cechy zależne od chorych takie jak wiek, płeć, stan sprawności ogólnej i narządowej, stopień odżywienia oraz choroby współwystępujące;
- dostępnych metod postępowania, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności danej terapii i możliwości skojarzenia z inną terapią oraz charakter działań niepożądanych i dostępność sposobów zmniejszania ryzyka powikłań;
- charakterystyce nowotworu, skupiającej się na ocenie umiejscowienia i stopnia zaawansowania, cechach morfologicznych oraz rodzaju zaburzeń genetycznych lub molekularnych, będących przyczyną powstania choroby.

Wszystkie wskazane powyżej czynniki mają istotne znaczenie podczas doboru najbardziej właściwego leczenia. **Należy podkreślić, że obecnie, ze względu na dostępność różnych**

metod leczenia, coraz większe znaczenie i szczególną wartość odgrywa znajomość uwarunkowań genetycznych i molekularnych. Wynika to z faktu, że zaburzenie mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA jest jednym z najważniejszych przyczyn transformacji nowotworowej [Raport Sanitas 2023].

W Polsce opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu mCRPC i finansowane ze środków publicznych obejmują enzalutamid, octan abirateronu, docetaksel, kabazytaksel oraz olaparyb [Obwieszczenie MZ].

Enzalutamid i octan abirateronu należą obecnie do najważniejszych leków ukierunkowanych molekularnie, przy czym leki te cechuje odmienny mechanizm działania. Enzalutamid blokuje wiązanie się androgenów z AR, przemieszczenie aktywnego AR do jądra oraz wiązanie aktywnego AR z DNA. Prowadzi to do zmniejszenia wzrostu komórek raka prostaty oraz może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. Octan abirateronu natomiast hamuje produkcję androgenów w gonadach męskich, nadnerczach oraz w obrębie samej tkanki guza, tym samym poprzez zmniejszenie wytwarzania testosteronu, powoduje spowolnienie rozwoju raka prostaty. Z kolei leki cytotoksyczne, takie jak docetaksel i kabazytaksel wiążą się z tubuliną i pobudzają proces odkładania się tubuliny do mikrotubul, hamując ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co w następstwie powoduje zahamowanie podziałów komórkowych, a tym samym ograniczenie wzrostu i rozwoju nowotworu [Żołnierek 2019, ChPL Xtandi™, ChPL Zytiga®, ChPL Cabazitaxel Ever Pharma®, ChPL Docetaxel Accord®].

Większość obecnie stosowanych terapii przeciwnowotworowych polega w głównej mierze na zastosowaniu związków wywołujących uszkodzenia DNA. Jednak ze względu na wydajność mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA komórek nowotworowych, często nie udaje się osiągnąć satysfakcjonujących wyników. W przypadku nieprawidłowego funkcjonowania jednego z mechanizmów naprawy DNA, uszkodzenie DNA jest naprawiane przez inny mechanizm. Co więcej, w wyniku działania mutagenów, geny mutatorowe często ulegają inaktywacji, aby komórki mogły nabyć kolejne mutacje, umożliwiające ich niekontrolowaną proliferację. W związku z powyższym, coraz częściej celem terapeutycznym stają się białka zaangażowane w system naprawy DNA (np. PARP1). Spośród finansowanych obecnie opcji terapeutycznych jedynie olaparyb jest lekiem blokującym działanie enzymu PARP, który wspomaga naprawę uszkodzonego DNA w komórkach (zarówno prawidłowych, jak i nowotworowych) podczas ich podziału. Zahamowanie aktywności PARP powoduje, że uszkodzenia DNA w komórkach nowotworowych nie mogą zostać naprawione, wskutek czego

komórki nowotworowe obumierają. Należy jednak podkreślić, że w Polsce olaparyb może być zastosowany dopiero w przypadku progresji po NHT oraz wyłącznie u chorych z obecnością mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2*. Oznacza, że chorzy z innymi mutacjami genów *HRR* oraz chorzy, którzy nie otrzymali uprzednio leczenia mCRPC opartego na NHT i posiadający jakąkolwiek mutację genów *HRR*, nie kwalifikują się do leczenia inhibitorem PARP, pomimo że jest on najbardziej odpowiednią terapią w takiej populacji chorych [Żołnierek 2019, Wiśnik 2016, Obwieszczenie MZ, ChPL Lynparza®].

Mając na uwadze, że czas przeżycia u chorych na mCRPC skraca się z każdą kolejną linią leczenia, a każda kolejna linia nie tylko pogarsza rokowanie, ale i obciąża chorego obniżając jego jakość życia, istnieje konieczność wprowadzenia skutecznych opcji terapeutycznych w 1. linii terapii mCRPC. Ze względu na coraz szerszy dostęp do badań genetycznych, przyszłość systemowego leczenia przeciwnowotworowego będzie wiązać się z szerszym wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie oraz indywidualizacją postępowania terapeutycznego. W związku z tym, że wydajność mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA komórek nowotworowych wiąże się z niezadowalającą skutecznością standardowych terapii (tj. powodujących uszkodzenia DNA), istnieje potrzeba wprowadzenia nowych opcji leczenia, których celem terapeutycznym są białka biorące udział w procesach naprawy DNA, takich jak system naprawy *HRR*. Ostatnie badania wykazały, że **rokowanie u chorych na mCRPC z mutacjami w genach *HRR* jest gorsze niż u chorych bez tych mutacji. Skuteczność standardowych, obecnie dostępnych terapii jest niższa u chorych z obecnością mutacji *HRR*, u których obserwuje się gorsze wyniki dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia specyficznego dla raka, a także krótszy czas przeżycia bez progresji choroby po zastosowaniu terapii 1L w porównaniu do chorych bez mutacji *HRR*.** Badania retrospektywne wykazały związek między występowaniem mutacji germinalnych *BRCA2* i agresywnym fenotypem choroby. Biorąc pod uwagę powyższe, terminowa identyfikacja za pomocą testów genetycznych i wdrożenie odpowiedniego leczenia staje się niezbędne [Fizazi 2023, Oh 2019, Bilen 2023, Barata 2023, Castro 2015].

W związku z powyższym istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia terapii, która wykazuje skuteczność w 1. linii leczenia chorych na mCRPC z obecnością mutacji w genach *HRR*.

Odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę stanowi talazoparyb stosowany w skojarzeniu z enzalutamidem. Dostępne dowody wskazują, że ze względu na odmienny mechanizm działania, terapia skojarzona NHT i inhibitora PARP wykazuje działanie synergistyczne,

cechujące się większą skutecznością w leczeniu raka prostaty. Blokowanie szlaku receptora androgenowego (AR) przez NHT zmniejsza transkrypcję genu *HRR*, co może powodować większą wrażliwość komórek nowotworowych na zahamowanie aktywności PARP, co potencjalnie prowadzi do zjawiska syntetycznej letalności²³ przez zastosowanie terapii inhibitorem PARP. Ponadto, wykazano, że aktywność białka PARP1 jest wymagana do optymalnego funkcjonowania AR. Zatem oczekuje się, że hamowanie aktywności PARP zmniejszy sygnalizację AR i zwiększy wrażliwość na NHT [Agarwal 2023a, Asim 2017].

²³ Syntetyczna letalność jest zjawiskiem zachodzącym w komórce, oznaczającym jednoczesne zaburzenia dwóch lub więcej genów, powodujące śmierć tej komórki lub nawet całego organizmu, w skład którego wchodzi. Produkt jednego z tych genów jest istotny w procesie przeżycia komórki. Gdy ulega uszkodzeniu, jego funkcja jest zastępowana przez drugi gen, uczestniczący w szlaku alternatywnym dla procesu, w którym uczestniczył pierwszy. Uszkodzenie bądź celowe wyłączenie obu genów kończy się śmiercią komórki [Toma 2014]

4. Interwencja – talazoparyb

Produkt leczniczy Talzenna® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 20.06.2019 roku (pierwsze pozwolenie). Zarejestrowane wskazanie obejmowało leczenie w monoterapii dorosłych chorych z mutacjami germinacyjnymi w genach BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi. Chorzy powinni być uprzednio poddani chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Chorzy z (HR)-dodatnim (z obecnością receptora hormonalnego) rakiem piersi powinni być uprzednio poddani hormonoterapii, chyba że nie kwalifikowali się do niej.

Z kolei 05.01.2024 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na rozszerzenie wskazania, a produkt leczniczy Talzenna® uzyskał pozwolenie na stosowanie w skojarzeniu z enzalutamidem w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.

Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Europe MA EEIG.

Produkt leczniczy Talzenna® dostępny jest w postaci nieprzezroczystej kapsułki twardej zawierającej tosyłan talazoparybu w ilości odpowiadającej 0,1 mg, 0,25 mg lub 1 mg talazoparybu. Lek Talzenna® w dawce 0,1 mg jest dostępny w plastikowych butelkach zawierających 30 kapsułek twardych, w dawce 0,25 mg jest dostępny w perforowanych, jednodawkowych blistrach zawierających 30, 60 lub 90 kapsułek twardych i w plastikowych butelkach zawierających 30 kapsułek twardych, a w dawce 1 mg jest dostępny w perforowanych, jednodawkowych blistrach zawierających 30 kapsułek twardych i w plastikowych butelkach zawierających 30 kapsułek twardych

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Talzena®

Kod ATC²⁴	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XK04
Działanie leku	<p>Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów PARP: PARP1 ($IC_{50} = 0,7$ nM) i PARP2 ($IC_{50} = 0,3$ nM). Enzymy PARP są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, na przykład naprawy DNA, transkrypcji genów i śmierci komórki. Inhibitory PARP (PARPi) wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP, ponieważ białko PARP związane z inhibitorem PARP jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając w ten sposób naprawę, replikację i transkrypcję DNA, tym samym powodując apoptozę i (lub) śmierć komórki. Zastosowanie TALA w monoterapii wobec linii komórek nowotworowych wykazujących defekty w genach naprawy DNA prowadzi do zwiększonego poziomu białka γH2AX, będącego markerem pęknięć dwuniciowego DNA, i powoduje zmniejszenie proliferacji komórek i nasilenie apoptozy. Aktywność przeciwnowotworową TALA obserwowano także w modelu raka piersi w przeszczepie ksenogenicznym pochodzącym od chorego z mutacjami w genach BRCA, w którym chory był wcześniej poddawany chemioterapii opartej na związkach platyny, jak również w modelu raka gruczołu krokowego z obecnością receptora androgenowego (AR) w przeszczepie ksenogenicznym pochodzącym od chorego. W modelach tych TALA zmniejsza wzrost guza nowotworowego i zwiększa poziom γH2AX oraz apoptozę w guzach.</p> <p>Przeciwnowotworowe działanie skojarzonej terapii polegającej na hamowaniu aktywności PARP oraz receptora androgenowego (AR) opiera się na następujących mechanizmach: hamowanie sygnalizacji AR tłumi ekspresję genów zaangażowanych w naprawę przez rekombinację homologiczną (HRR), w tym genu BRCA1, co powoduje wrażliwość na hamowanie PARP. Wykazano, że aktywność PARP1 jest niezbędna dla optymalnego funkcjonowania sygnalizacji AR, a zatem hamowanie PARP może upośledzić sygnalizację AR i zwiększyć wrażliwość na inhibitory sygnalizacji AR. Oporność kliniczna na blokadę AR jest niekiedy powiązana z kodelecją genów <i>RB1</i> i <i>BRCA2</i>, co z kolei wiąże się z wrażliwością na hamowanie PARP.</p>
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Talzena® jest wskazany do stosowania: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z enzalutamidem w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana; • w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z mutacjami germinальnymi w genach <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi. Chorzy powinni być uprzednio poddani chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Chorzy z (HR)-dodatnim (z obecnością receptora hormonalnego) rakiem piersi powinni być uprzednio poddani hormonoterapii, chyba że nie kwalifikowali się do niej.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><i>Rak gruczołu krokowego</i></p> <p><u>Nie ma wymogu przeprowadzania badań mutacji nowotworu w celu wyboru chorych z mCRPC do leczenia produktem Talzena®.</u></p> <p><i>Rak piersi</i></p> <p>Do leczenia raka piersi produktem Talzena® należy wybierać chorych, u których występują szkodliwe lub prawdopodobnie szkodliwe mutacje germinalne w genach <i>BRCA</i>, które stwierdzono przy użyciu zwalidowanej metody</p>

²⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

w laboratorium z odpowiednim doświadczeniem w wykonywaniu tego rodzaju badań. W stosownych przypadkach chorzy, u których występują mutacje w genach *BRCA*, powinni otrzymać świadczenia z zakresu poradnictwa genetycznego zgodnie z lokalnymi przepisami.

Dawkowanie

Talzenna® w skojarzeniu z enzalutamidem (rak gruczołu krokowego)

Zalecana dawka to 0,5 mg TALA w skojarzeniu ze 160 mg ENZ raz na dobę. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby albo nieakceptowalne objawy toksyczności.

U chorych niepoddanych kastracji chirurgicznej należy w trakcie leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Zalecane dawkowanie ENZ znajduje się w drukach informacyjnych ENZ.

Talzenna® w monoterapii (rak piersi)

Zalecana dawka to 1 mg TALA raz na dobę. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby albo nieakceptowalne objawy toksyczności.

Pominięcie dawki

Jeśli wystąpią wymioty lub chory zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego Talzenna®, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną, przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowywanie dawki

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych wymagających leczenia należy rozważyć przerwanie podawania produktu lub zmniejszenie jego dawki, w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych i obrazu klinicznego.

Tabela 1. Dostosowywanie dawki ze względu na działania niepożądane

	Wstrzymać leczenie produktem Talzenna, aż wartość danego parametru nie powróci do następującej wartości	Wznowić stosowanie produktu Talzenna
Hemoglobina < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Wznowić stosowanie produktu Talzenna w kolejnej niższej dawce
Liczba płytek krwi < 50 000/μl	≥ 75 000/μl	
Liczba neutrofilii < 1 000/μl	≥ 1 500/μl	
Niehematologiczne działania niepożądane o nasileniu 3. lub 4. stopnia	≤ 1. stopnia nasilenia	Rozważyć wznowienie stosowania produktu Talzenna w kolejnej niższej dawce albo całkowicie go odstawić

Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki TALA w skojarzeniu z ENZ (rak gruczołu krokowego) podano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zmniejszenie dawki talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem (rak gruczołu krokowego)

	Dawka talazoparybu (rak gruczołu krokowego)
Zalecana dawka początkowa	0,5 mg raz na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	0,35 mg raz na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	0,25 mg raz na dobę
Trzecie zmniejszenie dawki	0,1 mg raz na dobę

W celu dostosowania dawki ze względu na działania niepożądane ENZ należy zapoznać się z drukami informacyjnymi ENZ.

Kapsułka 0,1 mg jest przeznaczona do modyfikacji dawki i nie należy jej stosować zamiennie z innymi dawkami.

Sposób podawania

Produkt Talzenna® przeznaczony jest do podawania doustnego. Aby uniknąć kontaktu z zawartością kapsułek, należy je połykać w całości i nie wolno ich otwierać ani rozpuszczać. Można je przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana

Program lekowy B.56.: *Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)*

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Talzenna® powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>W przypadku wystąpienia niedokrwistości, leukopenii, neutropenii i (lub) małopłytkowości zaleca się modyfikację dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu). W stosownych przypadkach można zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować przetoczenia krwi i (lub) płytek krwi lub bez niej i (lub) podawanie czynników pobudzających tworzenie kolonii. Nie należy rozpoczynać stosowania TALA, dopóki u chorego nie zmniejszą się do akceptowalnego poziomu (czyli do co najwyżej 1. stopnia) objawy toksyczności hematologicznej spowodowanej wcześniejszym leczeniem.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Jednoczesne stosowanie z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)</u></p> <p>Nie badano wpływu jednoczesnego stosowania inhibitorów P-gp na ekspozycję na TALA podczas podawania TALA w skojarzeniu z ENZ. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów P-gp podczas leczenia TALA.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, ani ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu Talzenna® w skojarzeniu z ENZ u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasyfikacja C wg Childa-Pugha), ponieważ nie określono farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania u tych chorych.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka produktu Talzenna® to 0,35 mg raz na dobę w skojarzeniu z ENZ doustnie raz na dobę. U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka produktu Talzenna® to 0,25 mg raz na dobę w skojarzeniu z ENZ raz na dobę. Nie badano produktu Talzenna® u chorych z kliresem kreatyniny <15 ml/min ani u chorych wymagających hemodializ.</p> <p><u>Chorzy w podeszłym wieku oraz dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Talzenna® u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</u></p> <p><u>Zahamowanie czynności szpiku kostnego</u></p> <p>U chorych leczonych TALA obserwowano zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, leukopenią, neutropenią i (lub) małopłytkowością.</p> <p><u>Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa</u></p> <p>U chorych, którzy otrzymywali inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP), w tym TALA zgłaszano przypadki zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML). Do potencjalnych czynników przyczyniających się do rozwoju MDS/AML należą: wcześniejsza chemioterapia oparta na związkach platyny, leczenie innymi produktami leczniczymi uszkodzającymi DNA lub radioterapia</p> <p><u>Żylna zatorowość zakrzepowo-zatorowa</u></p> <p>U chorych na mCRPC, u których stosowano produkt Talzenna® w skojarzeniu z ENZ, obserwowano większą częstość żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej niż u chorych, u których stosowano ENZ w monoterapii.</p> <p><u>Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym</u></p> <p>Talazoparyb wykazywał działanie klastogenne w badaniu aberracji chromosomowych w warunkach <i>in vitro</i> w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz w teście mikrojąderekowym <i>in vivo</i> na szpiku kostnym u szczurów, ale nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames. Talazoparyb może mieć szkodliwy wpływ na płód po podaniu kobietom podczas ciąży. Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zająć w ciążę podczas leczenia produktem Talzenna®, i w momencie rozpoczynania leczenia nie powinny być w ciąży. Przed</p>

	<p>rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy. Mężczyzn, którzy mają partnerki w wieku rozrodczym lub partnerki w ciąży, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji (nawet po zabiegu wazektomii) w trakcie leczenia produktem Talzenna® i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.</p> <p><i>Produkty lecznicze mogące wpływać na stężenie talazoparybu w osoczu</i></p> <p>Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów P-gp zwiększa ekspozycję na talazoparyb o 45% w porównaniu z ekspozycją na talazoparyb podawany w monoterapii. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów P-gp (w tym m.in. amiodaronu, karwedilolu, klarytromycyny, kobicystatu, darunawiru, dronedaronu, erytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lapatynibu, lopinawiru, propafenonu, chinidyny, ranolazyny, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, typranawiru i werapamilu).</p> <p>Jednoczesne podawanie TALA z inhibitorami BCRP może zwiększyć ekspozycję na TALA. Należy unikać jednoczesnego stosowania TALA z silnymi inhibitorami BCRP (w tym m. in. z kurkuminą i cyklosporyną).</p> <p>Jednoczesne podawanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku, w tym inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora histaminowego 2 lub innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego, nie miało istotnego wpływu na wchłanianie TALA.</p> <p><i>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</i></p> <p>Lek Talzenna® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu TALA może wystąpić uczucie zmęczenia/osłabienia lub zawroty głowy. Gdy produkt Talzenna® jest podawany w skojarzeniu z ENZ należy zapoznać się również z drukami informacyjnymi ENZ, aby uzyskać informacje dotyczące wpływu ENZ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p>Działania niepożądane TALA występujące bardzo często ($\geq 1/10$) obejmują małopłytkowość (ICD-10: D69), niedokrwistość (ICD-10: D50-D53), neutropenię (ICD-10: D70), leukopenię (ICD-10: D70), zmniejszone łaknienie (ICD-10: F.50), zawroty głowy (ICD-10: R42), ból głowy (ICD-10: , wymioty (ICD-10: E90), biegunkę (ICD-10: A09), nudności (ICD-10: R11), ból brzucha (ICD-10: R10.4), łysienie (ICD-10: L63), zmęczenie (ICD-10: R53).</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Talzenna® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta. Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>U chorych leczonych TALA należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rutynowo monitorować parametry hematologiczne i objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z niedokrwistością, leukopenią, neutropenią i (lub) małopłytkowością; • przed rozpoczęciem leczenia u chorego należy oznaczyć morfologię krwi i powtarzać ją co miesiąc w kierunku objawów toksyczności hematologicznej podczas leczenia. W przypadku potwierdzenia MDS/AML leczenie TALA należy przerwać; • monitorować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz leczyć zgodnie z aktualną wiedzą medyczną; • jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania inhibitorów P-gp podczas skojarzonego stosowania produktu Talzenna® i ENZ, chorego należy monitorować pod kątem potencjalnego nasilenia działań niepożądanych; • jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów BCRP, chorego należy monitorować pod kątem potencjalnych nasilonych działań niepożądanych.
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Talzenna® nie jest obecnie finansowany w leczeniu mCRPC.</p> <p>Produkt leczniczy Talzenna® jest obecnie finansowany w ramach Programu Lekowego B.9.FM. <i>Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50).</i></p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Talzenna® oraz Obwieszczenia MZ

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania talazoparybu

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Poszukiwano 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/>;
- TLV (Agencja ds. Świadczeń Stomatologicznych i Farmaceutycznych) – <https://www.tlv.se/>;
- NDF (norweskie forum decyzyjne) – <https://www.nyemetoder.no/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania talazoparybu w analizowanym wskazaniu. Terapia ta była dotychczas poddana ocenie AOTMiT w innym wskazaniu, tj. w leczeniu chorych na raka piersi (ICD-10: C50) [AOTMiT RP Talzenna 2022].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje wydane przez zagraniczne organizacje (HAS, TLV, NDF, PBAC).

Na stronie HAS odnaleziono dokument, w którym przedstawiono pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji produktu leczniczego Talzenna® w populacji dorosłych chorych

²⁵ nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Agencja HAS rekomenduje objęcie refundacją ze środków publicznych produktu leczniczego Talzena® ze względu na udowodnioną skuteczność oraz istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną [HAS 2024]. Populacja oceniana przez HAS jest szersza od wnioskowanej.

Również TLV w 2024 r. wydał pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją TALA w skojarzeniu z ENZ. W rekomendacji wskazano, że populację docelową, stanowią chorzy na mCRPC z mutacją *BRCA1/2*, u których chemioterapia nie jest wskazana [TLV 2024]. Populacja oceniana przez TLV jest zawężona względem populacji wnioskowanej.

Pozytywną warunkowo rekomendację finansowania TALA od 01.10.2024 r. w populacji chorych z mCRPC u których chemioterapia nie jest wskazana wydał także NDF. Jako warunki refundacji wskazano: wykrycie mutacji *BRCA1/2* (germinalnych i/lub somatycznych) przy założeniu, że cena produktu leczniczego będzie równa lub niższa od ceny, na której opiera się decyzja [NDF 2024]. Populacja oceniana przez NDF jest zawężona względem populacji wnioskowanej.

Z kolei PBAC wydał negatywną rekomendację dotyczącą refundacji TALA+ENZ w leczeniu chorych na mCRPC z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia nowym lekiem hormonalnym [PBAC 2024]. Populacja oceniana przez PBAC jest zawężona względem populacji wnioskowanej.

Na stronie NICE i CADTH widnieje natomiast informacja o tymczasowym zawieszeniu procesu oceny [NICE 2024, CADTH 2024].

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
HAS 2024	Pozytywna	Chorzy z mCRPC u których chemioterapia nie jest wskazana	<p>Rekomendacja: HAS rekomenduje objęcie refundacją produktu Talzenna®.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Komisja podkreśliła, że korzyść kliniczna dla produktu leczniczego Talzenna® jest znaczna. Podkreślono, że chociaż istniejąca niezaspokojona potrzeba medyczna jest częściowo zaspokojona przez dostępne alternatywy, nadal istnieje zapotrzebowanie na skuteczne, dobrze tolerowane leki, które mogą poprawić ogólną przeżywalność i jakość życia chorych. Wskazano, że wyniki badania <i>TALAPRO-2</i> potwierdzają skuteczność terapii TALA+ENZ.</p> <p>Komisja uważa, że biorąc pod uwagę poprawę obserwowaną po zastosowaniu TALA+ENZ, terapia zapewnia niewielką poprawę rzeczywistej korzyści (ASMR IV)²⁶, ze względu na niewielki postęp terapeutyczny w porównaniu z enzalutamidem w monoterapii.</p>
TLV 2024	Pozytywna	Chorzy z mCRPC z mutacją <i>BRCA1/2</i> , u których chemioterapia nie jest wskazana	<p>Rekomendacja: TLV rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Talzenna®.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Komitet TLV podkreślił, że mCRPC jest bardzo ciężką, nieuleczalną i zagrażającą życiu chorobą, która prowadzi do skrócenia średniej długości życia i obniżonej jakości życia. Komitet zwrócił uwagę, że mężczyźni z mutacją w genie <i>BRCA1</i> mają umiarkowanie zwiększone ryzyko raka prostaty, podczas gdy mutacja w genie <i>BRCA2</i> powoduje że to ryzyko wzrasta trzykrotnie.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że badania potwierdzają skuteczność produktu leczniczego Talzenna® u chorych na mCRPC z mutacją <i>BRCA</i>.</p> <p>Zwrócono uwagę, że w populacji obejmującej chorych na mCRPC z mutacją <i>BRCA</i>, Komitet TLV oceniał również inne produkty lecznicze, tj. Lynparza® (olaparyb). Stwierdzono, że terapia TALA+ENZ wykazuje porównywalne działanie do leku Lynparza® w skojarzeniu z ABI i prednizonem lub prednizolonem u chorych na mCRPC, dla których chemioterapia nie jest odpowiednią opcją terapeutyczną. Dlatego też dokonano porównania, które uwzględnia jedynie koszty leków. Wynik pokazuje, że koszt leczenia produktem Talzenna®</p>

²⁶ Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
			<p>w skojarzeniu z Xtandi® jest niższy niż koszt leczenia produktem Lynparza® w skojarzeniu z ABI i prednizolonem.</p> <p>Dlatego też TLV rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Talzenna® w skojarzeniu z ENZ w populacji chorych z mCRPC z mutacją <i>BRCA1/2</i>, u których chemioterapią nie jest wskazana.</p>
NDF 2024	Pozytywna warunkowo	Chorzy z mCRPC z mutacją <i>BRCA1/2</i> , u których chemioterapia nie jest wskazana	<p>Rekomendacja: NDF rekomenduje finansowanie produktu Talzenna® w skojarzeniu z enzalutamidem od 01.10.2024 r., pod warunkiem wykrycia mutacji <i>BRCA1/2</i> (germinalne i/lub somatyczne), przy założeniu, że cena produktu leczniczego będzie równa lub niższa od ceny, na której opiera się decyzja.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W dokumencie wskazano, że w analizowanym wskazaniu, skuteczność terapii TALA+ENZ jest porównywalna z innymi inhibitorami PARP (olaparybem) w skojarzeniu z abirateronem.</p>
PBAC 2024	Negatywna	Chorzy z mCRPC z mutacją <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> , którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia nowym lekiem hormonalnym	<p>Rekomendacja: PBAC nie rekomenduje finansowania TALA+ENZ w leczeniu chorych na mCRPC z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i>, którzy nie byli wcześniej leczeni nowym lekiem hormonalnym.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Chociaż PBAC uznał, że TALA+ENZ był prawdopodobnie lepszy od ENZ w monoterapii, dokładna wielkość korzyści obserwowanej w praktyce klinicznej jest niepewna, biorąc pod uwagę, że wyniki oparto na analizie <i>post-hoc</i> z małą podgrupą chorych z wariantami patogenetycznymi <i>BRCA1/2</i>. Ponadto uznano, że przedstawiony inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej był wysoki i niepewny.</p> <p>Komitet PBAC zauważył, że w przypadku monoterapii OLA wprowadzono instrument dzielenia ryzyka i uznał, że powinno zostać to uwzględnione również dla TALA+ENZ.</p> <p>Wyznaczono ścieżkę wczesnego ponownego składania wniosków dla tej pozycji.</p>

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] 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. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)* [Ustawa o refundacji] 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.

5.1. Wybór komparatorów

Zgodnie z treścią *ChPL Talzenna®*, talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.

W ramach niniejszego raportu **populacja docelowa** została dodatkowo zawężona zapisami wnioskowanego *Programu Lekowego B.56* i obejmuje **dorosłych mężczyzn z mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana oraz którzy spełniają łącznie kryteria ogólne i kryteria szczegółowe, w tym m.in.:**

- stan sprawności 0-1 według ECOG;
- stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby;
- niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego w mCRPC (za wyjątkiem leczenia analogiem lub antagonistą LHRH)
- obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genach *HRR* (*BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C*);
- niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu.

W najbardziej aktualnych wytycznych *NCCN 2024* roku opcje terapeutyczne zalecane w leczeniu mCRPC podzielono zależnie od terapii zastosowanej poprzednio.

Szczegóły zaprezentowano na poniższym rysunku.

Rysunek 2.

Zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu mCRPC zależnie od uprzednio zastosowanego leczenia na podstawie NCCN 2024

Brak DOC	Brak NHT	Brak DOC	Progresja po NHT	Progresja po DOC	Brak NHT	Progresja po DOC	Progresja po NHT
<p>Leczenie preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> octan abirateronu docetaksel enzalutamid 		<p>Leczenie preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> docetaksel olaparyb lub rukaparyb (obecność mutacji <i>BRCA</i>) 		<p>Leczenie preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> octan abirateronu kabazytaksel enzalutamid 		<p>Leczenie preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> docetaksel kabazytaksel 	
<p>Stosowane w określonych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> talazoparyb + enzalutamid (obecność HRRm) nirabaryb + octan abirateronu (obecność mutacji <i>BRCA</i>) olaparyb + octan abirateronu (obecność mutacji <i>BRCA</i>) rad-233 (objawowe przerzuty do kości) sipuleucel-T pembrolizumab (MSI-H/dMMR) <p>Inne terapie</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie hormonalne 2. linii 		<p>Stosowane w określonych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> talazoparyb + enzalutamid (obecność HRRm) olaparyb (obecność HRRm innych niż <i>BRCA</i> 1/2) nirabaryb + octan abirateronu (obecność mutacji <i>BRCA</i>) kabazytakesel + karboplatyna rad-233 (objawowe przerzuty do kości) sipuleucel-T pembrolizumab (MSI-H/dMMR) <p>Inne terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie hormonalne 2. linii 		<p>Stosowane w określonych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> talazoparyb + enzalutamid (obecność HRRm) nirabaryb + octan abirateronu (obecność mutacji <i>BRCA</i>) olaparyb + octan abirateronu (obecność mutacji <i>BRCA</i>) kabazytaksel + karboplatyna mitoksantron (terapia paliatywna u chorych objawowych, którzy nie tolerują innych terapii) rad-233 (objawowe przerzuty do kości) sipuleucel-T pembrolizumab (MSI-H/dMMR) <p>Inne terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie hormonalne 2. linii 		<p>Stosowane w określonych sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lu-177-PSMA-617 (chorzy PSMA+) kabazytakesel + karboplatyna mitoksantron (terapia paliatywna u chorych objawowych, którzy nie tolerują innych terapii) olaparyb (obecność HRRm) pembrolizumab (MSI-H/dMMR) rad-233 (objawowe przerzuty do kości) rukaparyb (obecność mutacji <i>BRCA</i>) <p>Inne terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie hormonalne 2. linii 	

Źródło: opracowanie własne na podstawie NCCN 2024

NHT – antyandrogen nowej generacji tj. enzalutamid, octan abirateronu; HRRm – mutacje w genach naprawy rekombinacji homologicznej, stanowiące czynniki predykcyjne w doborze leków celowanych opartych na inhibitorach PARP

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku opcji terapeutycznych stosowanych u **chorych z obecnością mutacji w genach *HRR*** wytyczne *NCCN 2024* zalecają stosowanie:

- **talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem;**
- olaparybu w monoterapii;
- olaparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu (wyłącznie u chorych z mutacją *BRCA*);
- rukaparybu w monoterapii (wyłącznie u chorych z mutacją *BRCA*);
- niraparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu (wyłącznie u chorych z mutacją *BRCA*).

Spośród opcji terapeutycznych wskazanych przez wytyczne kliniczne, w Polsce w leczeniu mCRPC obecnie finansowane są:

- w ramach *Programu lekowego B.56* w leczeniu mCRPC: **enzalutamid, kabazytaksel** oraz **olaparyb w monoterapii**;
- w ramach katalogu chemioterapii: **octan abirateronu** (załącznik C.87.a.)²⁷ oraz **docetaksel** (załącznik C.19).

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.56* w programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii, jedną linię terapii inhibitorem PARP i jedną linię terapii izotopem oraz dodatkowo istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowymi antyandrogenami. Natomiast zgodnie z opisem w ramach katalogu chemioterapii, octan abirateronu może być zastosowany na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań (mHSPC lub nmCRPC lub mCRPC). Zapis ten oznacza, że **jeśli na którymkolwiek etapie leczenia raka gruczołu krokowego zastosowano antyandrogen nowej generacji (ABI lub ENZ lub APA lub DAR) nie jest możliwa jego ponowna refundacja na dalszym etapie leczenia**. Powyższy zapis determinuje kolejność w jakiej poszczególne terapie mogą być zastosowane i tym samym jest kluczowym elementem przy wyborze komparatora.

²⁷ octan abirateronu może być zastosowany na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego chorego leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

Zgodnie z zapisem *ChPL Talzenna*®, talazoparyb należy stosować w skojarzeniu z enzalutamidem. Oznacza to, że jeśli w ramach *Programu lekowego B.56* chory otrzymał uprzednio którykolwiek antyandrogen nowej generacji (NHT), refundacja enzalutamidu jako terapii stosowanej w skojarzeniu z talazoparybem nie byłaby możliwa.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że w proponowanym *Programie Lekowym B.56* zawarto zapis o niestosowaniu wcześniejszego leczenia systemowego w mCRPC i niestosowaniu wcześniejszego leczenia octanem abirateronu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji należy wskazać opcje, jakie można zastosować w 1. linii leczenia mCRPC.

Zgodnie z zapisami obowiązującego *Programu Lekowego B.56*, olaparyb może być zastosowany dopiero w przypadku wystąpienia progresji choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji. Oznacza to, że miejsce olaparybu w schemacie terapeutycznym znajduje się dopiero po terapii enzalutamidem lub octanem abirateronu. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianej interwencji, w 1. linii mCRPC możliwe będzie zastosowanie terapii ENZ, ABI lub TALA+ENZ. Dopiero w sytuacji, gdy nastąpi progresja choroby możliwe będzie zastosowanie olaparybu (pod warunkiem obecności patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2*). Olaparyb nie stanowi zatem komparatora dla ocenianej interwencji.

W związku z tym, że populacja docelowa dla talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem obejmuje chorych, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, kabazytaksel i docetaksel również nie będą stanowiły komparatora dla ocenianej interwencji.

Podsumowując, komparatorami dla talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem w rozważanej populacji docelowej są leki stosowane w 1. linii leczenia mCRPC, tj.:

- enzalutamid;
- octan abirateronu.

W odpowiedzi na uwagę zawartą w piśmie OT.423.1.49.2024.2.DPM z dnia 27 sierpnia 2024 r. dotyczącą przedstawienia porównania interwencji badanej z niraparybeb oraz olaparybem stosowanych w skojarzeniu z octanem abirateronu poniżej przedstawiono uzasadnienie wykluczenia wskazanych opcji z grona komparatorów.

Zgodnie z § 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań *Analiza kliniczna* powinna zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Jedynie

w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych, należy przedstawić porównanie z innymi technologiami opcjonalnymi. Co istotne w piśmie OT.423.1.49.2024.2.DPM **Analitycy Agencji wskazali, że „W analizach przedłożonych przez wnioskodawcę uwzględniono aktualnie refundowane komparatory tj. abirateron oraz enzalutamid”**. Tym samym, analiza spełnia minimalne wymagania określone *Rozporządzeniem MZ* pod względem porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Ponadto, porównanie talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem z niraparybem oraz olaparybem stosowanych w skojarzeniu z octanem abirateronu nie jest zasadne z następujących powodów:

- w momencie składania wniosku niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Akeega®) oraz olaparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Lynparza®) nie były terapiami refundowanymi w Polsce;
- w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia na 1 października 2024 r. wspomniane powyżej terapie nadal nie zostały umieszczone na liście leków refundowanych;
- w związku z tym, że niraparyb oraz olaparyb stosowane w skojarzeniu z octanem abirateronu nie zostały dodane do Programu lekowego B.56, nie jest znana populacja docelowa dla tych leków;
- w związku z powyższym, Wnioskodawca nie jest w posiadaniu realnych kosztów wskazanych terapii, które miałyby być podstawą do analiz kosztowych;
- brak ostatecznych zapisów definiujących populację docelową dla niraparybu oraz olaparybu stosowanych w skojarzeniu z octanem abirateronu jest kluczowym ograniczeniem, ponieważ populacje te mogą nie być zbieżne z populacją wnioskowaną, a dodatkowo wnioskowane populacje nie są zbieżne z populacją wnioskowaną dla talazoparybu.

Biorąc pod uwagę powyższe, niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz olaparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu nie stanowią komparatora dla talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem, ponieważ nie są to opcje obecnie refundowane we wnioskowanej populacji oraz wnioskowana dla nich populacja nie jest zbieżna z wnioskowaną populacją dla talazoparybu.

5.2. Charakterystyka komparatorów – enzalutamid i octan abirateronu

Xtandi™ (enzalutamid)

Produkt leczniczy Xtandi™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21.06.2013 r. (pierwsze pozwolenie). Zarejestrowane wskazanie obejmowało leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

Następnie 28.11.2014 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na rozszerzenie wskazania o opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

Kolejne rozszerzenie wskazania nastąpiło 23.10.2018 r., Komisja Europejska wydała pozwolenie na rozszerzenie wskazania o kolejną postać choroby, tj. opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów u dorosłych mężczyzn.

Zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej z dnia 30.04.2021 r. w sprawie zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Xtandi™, wskazanie rejestracyjne zostało ponownie rozszerzone. Produkt leczniczy Xtandi™ uzyskał pozwolenie na stosowanie w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z leczeniem deprivacją androgenów.

Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Europe B.V.

Produkt leczniczy Xtandi™ dostępny jest w postaci białej lub prawie białej podłużnej kapsułki miękkiej (około 20 mm x 9 mm) z nadrukiem „ENZ” po jednej stronie, wykonanym czarnym tuszem. Każda kapsułka miękka zawiera 40 mg enzalutamidu²⁸.

²⁸ Warto zwrócić uwagę, że Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, 27 czerwca 2024 r. wydał pozytywną opinię i przyznał pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Enzalutamide Viatrix® (enzalutamid) w leczeniu raka prostaty. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Viatrix Limited. Enzalutamide Viatrix® jest generyczną wersją leku Xtandi®. Badania potwierdziły zadowalającą jakość i biorównoważność produktu leczniczego Enzalutamide Viatrix® w stosunku do produktu leczniczego Xtandi®. Obecnie produkt leczniczy Enzalutamide Viatrix® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce [CHMP 2024].

Zytiga® (octan abirateronu)

Produkt leczniczy Zytiga® stosowany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 5.09.2011 r. (pierwsze pozwolenie). Zarejestrowane wskazanie obejmowało leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Następnie 30.08.2012 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na rozszerzenie wskazania o opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

Kolejne rozszerzenie wskazania nastąpiło 15.11.2017 r., Komisja Europejska wydała pozwolenie na rozszerzenie wskazania o kolejną postać choroby, tj. nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej.

Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV.

Produkt leczniczy Zytiga® dostępny jest w postaci owalnej tabletki w kolorze białym do złamanej bieli. Produkt leczniczy Zytiga® dostępny jest w dwóch dawkach:

- zawierającej 250 mg octanu abirateronu, co jest równoważne 223 mg abirateronu, w postaci tabletki o długości 15,9 mm i szerokości 9,5 mm z wytłoczonym oznakowaniem „AA250” po jednej stronie;
- zawierającej 500 mg octanu abirateronu, co jest równoważne 446 mg abirateronu, w postaci tabletki o długości 20 mm i szerokości 10 mm z wytłoczonym oznakowaniem „AA” po jednej stronie i „500” po drugiej stronie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 10
Charakterystyka komparatorów

Komparator	Xtandi™ (enzalutamid)	Zytiga® (octan abirateronu)
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne

Komparator	Xtandi™ (enzalutamid)	Zytiga® (octan abirateronu)
	Kod ATC: L02BB04	Kod ATC: L02BX03
Data rejestracji i podmiot odpowiedzialny	21 marca 2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Astellas Pharma Europe B.V.	5 września 2011 r. Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV
Działanie leku	<p>Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy.</p> <p>Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, a tym samym blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu.</p>	<p>Octan abirateronu jest zamieniany <i>in vivo</i> do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17α-hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17α-hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Xtandi™ jest wskazany do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenia mHSPC u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z ADT; • leczenia CRPC wysokiego ryzyka bez przerzutów u dorosłych mężczyzn; • leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu ADT, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; • leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby. 	<p>Produkt leczniczy Zytiga® jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenia nowo rozpoznanego mHSPC wysokiego ryzyka u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z ADT; • leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie; • leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.</p> <p>U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w czasie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p> <p><u>Sposób podawania:</u></p> <p>Produkt leczniczy Xtandi™ stosuje się doustnie. Kapsułek miękkich nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, lecz należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.</p>	<p>Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg lub dwie tabletki 500 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron</p> <p>W leczeniu mCRPC produkt leczniczy Zytiga® stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.</p> <p><u>Sposób podawania:</u></p>

Komparator	Xtandi™ (enzalutamid)	Zytiga® (octan abirateronu)
		<p>Produkt leczniczy podaje się doustnie. Tabletki należy przyjmować jako pojedynczą dawkę raz na dobę na pusty żołądek. Produkt należy przyjmować co najmniej dwie godziny po jedzeniu i nie wolno spożywać posiłków przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.</p>
<p>Najczęstsze działania niepożądane</p>	<p>Działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie, złamania, upadek, lęk, ból głowy, zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, zespół niespokojnych nóg, choroba niedokrwienna serca, suchość skóry i świąd. Inne ważne działania niepożądane obejmują napady drgawkowe.</p>	<p>Działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie, infekcje dróg moczowych i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, niewydolność serca, dusznica bolesna, migotanie przedsionków, częstoskurcz, biegunka, posocznica, hipertriglicydemia, wysypka, krwimocz. Inne ważne działania niepożądane to: hepatotoksyczność i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Finansowanie w ramach <i>Programu lekowego B.56: Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)</i> <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>	<p>Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii: załącznik C.87.a. oraz C.87.b., nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10 C61) <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Xtandi™, ChPL Zytiga® oraz Obwieszczenia MZ

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*).

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych we wskazaniach onkologicznych można podzielić na dwie ogólne kategorie:

- zorientowane na chorego, odzwierciedlające stan samopoczucia i zdrowia lub przeżycia chorego, wskazujące bezpośrednio korzyści kliniczne dla chorego, wynikające z zastosowania interwencji terapeutycznej np. OS lub jakość życia;
- zorientowane na nowotwór, obejmujące markery biologiczne i umożliwiające określenie odpowiedzi na interwencję terapeutyczną [Raport HTAR-HTAA 2020].

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

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.

Do standardowych punktów końcowych ocenianych w badaniach nowotworowych należy ogólne przeżycie (OS). Polega ono na obliczeniu czasu, jaki upłynął od rozpoznania do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Jest to najbardziej klinicznie istotny punkt końcowy, gdyż celem każdej nowej terapii onkologicznej jest zwiększenie przeżywalności chorych. Co więcej, zgon (w kontekście OS) stanowi jednoznaczny punkt końcowy, a jego interpretacja nie podlega błędowi [Raport HTAR-HTAA 2020, CDiBER 2018].

Głównym ograniczeniem w zastosowaniu OS jako punktu końcowego jest konieczność długotrwałej obserwacji w celu zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń, które umożliwią sformułowanie wniosków dotyczących istotności statystycznej. Dodatkowo, długotrwała obserwacja na dużych próbach wiąże się z możliwością przyjmowania przez ten czas przez chorych różnych terapii nowotworowych, które mogą mieć potencjalny wpływ na analizę OS. Może to sprawić, że wynik OS nie będzie bezpośrednio związany z badaną terapią i będzie nie tylko efektem badanej interwencji, ale również innych terapii, które otrzymał chory. Z tego powodu zastosowanie OS wymaga dłuższej obserwacji niż w przypadku innych punktów końcowych. Jednak pomimo tych ograniczeń, OS jest powszechnie stosowanym punktem końcowym w badaniach klinicznych, ponieważ dostarcza ważnych informacji na temat skuteczności terapii w długoterminowej perspektywie [CDiBER 2018].

Kolejnym, powszechnie stosowanym, punktem końcowym w badaniach dla wielu nowych leków stosowanych w różnych typach nowotworów jest przeżycie wolne od progresji radiologicznej choroby (rPFS). Związek pomiędzy rPFS i OS został potwierdzony w wielu badaniach klinicznych. Ponadto, uznano, że stosowanie rPFS, jako zastępczego punktu końcowego korelującego z korzyściami w zakresie przeżycia, może przyspieszyć projektowanie badań klinicznych we wskazaniu mCRPC [Raport HTAR-HTAA 2020].

Uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie może stanowić dodatkowy element oceny rzeczywistej korzyści terapeutycznej. Standardem oceny odpowiedzi zarówno w badaniach klinicznych, jak i w praktyce klinicznej są kryteria RECIST 1.1, które umożliwiają jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi leczenie. Kryteria RECIST 1.1 stanowią zalecaną metodę oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych [Płużański 2014, Raport HTAR-HTAA 2020].

Ocena stężenia PSA, jako czynnika predykcyjnego dla wystąpienia przerzutów choroby ma duże znaczenie dla oceny rokowania. Stężenie PSA jest parametrem łatwym do zmierzenia i powtarzalnym, co sprawia, że nie wymaga długotrwałego monitorowania. Obniżenie stężenia PSA o co najmniej 50% w porównaniu do wartości początkowych wiąże się z redukcją ryzyka pogorszenia jakości życia związanego ze zdrowiem. Jednakże, należy pamiętać, że interpretacja zmian stężenia PSA powinna uwzględniać mechanizm działania zastosowanej terapii oraz ogólny obraz kliniczny chorego, taki jak obecność bólu czy zmian radiologicznych [Hussain 2009, Li 2018, Attard 2018, Raport HTAR-HTAA 2020].

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

- przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- odpowiedź na leczenie;
- ocena PSA;
- czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego;
- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym;
- 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. 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 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ].

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 umożliwi 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 Talzenna®*, wnioskowanego *Programu lekowego B.56*, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 11.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana. Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego określonego w <i>ChPL Talzenna®</i> . Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego B.56</i> . ²⁹	Niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	Talazoparyb stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Talzenna®</i> . Zalecana dawka to 0,5 mg talazoparybu w skojarzeniu ze 160 mg enzalutamidu raz na dobę. U chorych niepoddanych kastracji chirurgicznej należy w trakcie leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). Dawkowanie talazoparybu określone w <i>ChPL Talzenna®</i> jest zgodne z dawkowaniem określonym zapisami wnioskowanego <i>Programu Lekowego B.56</i> .	Inna niż wymieniona.
Komparatory ³⁰	<ul style="list-style-type: none"> Enzalutamid; Octan abirateronu. 	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS); przeżycie całkowite (OS); odpowiedź na leczenie; ocena PSA (odpowiedź PSA i progresja PSA); rozpoczęcie kolejnego leczenia przeciwnowotworowego; wystąpienie pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; jakość życia; profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi

²⁹ populacja docelowa obejmuje m.in. chorych z obecnością patogeniczną lub prawdopodobnie patogeniczną mutacji w genach *HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C)*

³⁰ Szczegółowe dawkowanie przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego* (Rozdział 5.)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	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 ³¹).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: Do analizy będą włączane również materiały konferencyjne, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań randomizowanych włączonych do analizy i opublikowanych w pełnym tekście.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).		Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
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	Dodatkowe 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 (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

³¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

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

Tabela 12.

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

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
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, rozdziały 3.7.1, 3.7.2 i 5

8. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja TNM raka gruczołu krokowego.....	15
Tabela 2. Ocena złośliwości raka gruczołu krokowego na podstawie skali Gleasona	16
Tabela 3. Porównanie skali Gleasona i skali ISUP	16
Tabela 4. Częstość występowania mutacji <i>HRR</i> u chorych na mCRPC uczestniczących w badaniach klinicznych	20
Tabela 5. Liczba zachorowań i zgonów na nowotwór gruczołu krokowego w latach 2015-2020 w Polsce wg danych KRN.....	28
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mCRPC.....	31
Tabela 7. Analiza opcji terapeutycznych finansowanych w leczeniu raka prostaty zależnie od stadium choroby	46
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Talzenna®	56
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	62
Tabela 10 Charakterystyka komparatorów	71
Tabela 11. Schemat PICOS	78
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	81

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Stadia kliniczne przebiegu raka prostaty	22
Rysunek 2. Zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu mCRPC zależnie od uprzednio zastosowanego leczenia na podstawie <i>NCCN 2024</i>	66

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: 8.05.2024 r.)
ACS 2023	American Cancer Society. <i>Survival rates for prostate cancer 2023</i> https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html (data dostępu: 8.05.2024 r.)
Agarwal 2023a	Agarwal N., Azad A.A., Carles J., i in., <i>Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial</i> . <i>Lancet</i> . 2023 Jul 22;402(10398):291-303
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , 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
AOTMiT RP Talzenna 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Rekomendacja nr 1/2022 z dnia 4 stycznia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10 C50)”</i>
ASCO 2018	Morris M., Rumble R., Basch E. I in. <i>Optimizing anticancer therapy in metastatic non-castrate prostate cancer: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline</i> . <i>J Clin Oncol</i> 2018; 36: 1521-39
Asim 2017	Asim M., Tarish F., Zecchini H.I. i in., <i>Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer</i> . <i>Nat Commun</i> 2017; 8:374
Attard 2018	Attard G., Saad F., Tombal B., i in. <i>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> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36, no. 15_suppl
Barata 2023	Barata P.C., Du E.X., Hongbo Yang i in., <i>The impact of homologous recombination repair gene mutation status on treatment patterns and clinical outcomes among patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the United States</i> , Poster presentation presented at: ASCO GU, San Francisco, CA, JCO 2023; 41:97-97
BIA Talzenna®	Talzenna® (talazoparyb) w skojarzeniu z enzalutamidem w leczeniu dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2024
Bilen 2023	Bilen M.A., Khilfeh I., Rossi C., i in., <i>Time-to-next treatment (TTNT) and overall survival (OS) among homologous recombination repair (HRR) positive and HRR negative patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) initiating first-line (1L) therapy</i> , Abstract presented at: ASCO GU. San Francisco, CA, JCO 2023; 41:80-80
Caetano 2023	Caetano Dos Santos F.L., Wojciechowska U., Michalek I.M., Didkowska J., <i>Progress in cancer survival across last two decades: A nationwide study of over 1.2 million Polish patients diagnosed with the most common cancers</i> . <i>Cancer Epidemiol</i> . 2022; 78:102147
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. <i>Screening for Prostate Cancer</i> . <i>Med Clin N Am</i> -(2020)
Castro 2015	Castro E., Goh C., Leongamornlert D., i in., <i>Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer</i> . <i>Eur Urol</i> . 2015 Aug;68(2):186-93
CDiBER 2018	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration <i>Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
	<i>Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry.</i> December 2018
Cella 2018	Cella D., Traina S., Li T., i in. <i>Relationship between patient-reported outcomes and clinical outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-301 and COU-AA-302.</i> Ann Oncol. 2018;29(2):392-397
CHMP 2024	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Summary of opinion1 (initial authorisation), Enzalutamide Viatris, enzalutamide, EMA/270183/2024, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enzalutamide-viatris , (data dostępu: 1.10.2024)
Chowdhury 2020	Chowdhury S., Bjartell A., Lumen N., i in. <i>Real-world outcomes in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: the Prostate Cancer Registry.</i> Targ Oncol. 2020;15(3):301-315.
ChPL Talzenna®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Talzenna®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 8.05.2024)
ChPL Cabazitaxel Ever Pharma®	Charakterystyka Produkty Leczniczego Cabazitaxel Ever Pharma®, https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42173/characteristic (data dostępu: 8.05.2024 r.)
ChPL Docetaxel Accord®	Charakterystyka Produkty Leczniczego Docetaxel Accord®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 8.05.2024 r.)
ChPL Lynparza®	Charakterystyka Produkty Leczniczego Lynparza®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 8.05.2024 r.)
ChPL Xtandi™	Charakterystyka Produkty Leczniczego Xtandi™, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 8.05.2024 r.)
ChPL Zytiga®	Charakterystyka Produkty Leczniczego Zytiga®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_en.pdf (data dostępu: 8.05.2024 r.)
CP 2023	California Protons, <i>Etapy raka prostaty</i> , https://www.californiaprotons.com/pl/prostate-cancer/stages-grades/ (data dostępu 8.05.2024 r.)
Crawford 2009	Crawford E.D., <i>Understanding the Epidemiology, Natural History, and Key Pathways Involved in Prostate Cancer.</i> UROLOGY 73 (Suppl 5A): 4–10, 2009
Crawford 2020	Crawford E., Andriole G., Freedland S. i in. <i>Evolving understanding and categorization of prostate cancer: preventing progression to metastatic castration-resistant prostate cancer: RADAR IV.</i> The Canadian Journal of Urology 2020; 27(5): 10352-62
Downing 2019	Downing A., Wright P., Hounsome L. i in. <i>Quality of life in men living with advanced and localised prostate cancer in the UK: a population-based study.</i> Lancet Oncology, 20 (3). pp. 436-447
EAU 2023	Mottet N., Cornford P., van der Bergh R.C.N., i in., <i>EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer</i> , European Association of Urology 2023
ESMO 2020	Parker C., Castro E., Fiazi K., i in. <i>Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.</i> Annals of Oncology 2020; 31 (9): 1119-1134
ESMO 2023a	https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-evaluation-forms (data dostępu: 8.05.2024 r.)
Fizazi 2023	Fizazi K., Azad A.A., Matsubara N., i in., <i>First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial.</i> Nat Med. 2023 Jan;30(1):257-264

Referencja	Opis bibliograficzny
Francini 2020	Francini E., Gray K., Shaw G., i in. <i>Impact of new systemic therapies on overall survival of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in a hospital-based registry.</i> Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019;22(3):420-427.
Halabi 2016	Halabi S., Kelly W.K., Ma H., i in. <i>Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer.</i> J Clin Oncol 34:1652-1659. 2016 by American Society of Clinical Oncology
Holmstrom 2018	Holmstrom, S., Naidoo, S., Turnbull, J., i in. <i>Symptoms and Impacts in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Findings from Patient and Physician Interviews.</i> The patient, 12(1), 57–67. https://doi.org/10.1007/s40271-018-0349-x
Hussain 2009	Hussain M., Goldman B., Tangen C., i in. <i>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 2009; 27:2450-2456
Jenkins 2019	Jenkins V., Solis-Trapala I., Payne H., i in. <i>Treatment experiences, information needs, pain and quality of life in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer: results from the EXTREQOL study.</i> Clin Oncol (R Coll Radiol). 2019;31(2):99-107.
Kirby 2011	Kirby M., Hirst C., Crawford E.D., <i>Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review.</i> Int J Clin Pract 2011; 65, 11: 1180-1192.
Knudsen 2010	Knudsen K.E., Penning T., <i>Partners in crime: deregulation of AR activity and androgen synthesis in prostate cancer. published in final edited form as: Trends Endocrinol Metab.</i> 2010 May ; 21(5): 315–324.
KRN 2023	Krajowy Rejestr Nowotworów. <i>Nowotwór gruczołu krokowego.</i> 2023
Kuppen 2018	Kuppen M., Westgeest H., Van den Eertwegh A., i in. <i>Patient reported outcomes in the castration resistant prostate cancer registry (PRO-CAPRI) in the Netherlands.</i> Value Health. 2018;21:S80.
Lam 2018	Lam J, Yang C, Kaiser C, Wong W., <i>Real-world treatment patterns and care pathways in metastatic castration resistant prostate cancer.</i> , ISPOR Annual Meeting 2018
Li 2018	Li S., Ding Z., Lin J., i in. <i>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 36, no.16_suppl. May 2018. 5043-5043
Lloyd 2015	Lloyd A., Kerr C., Penton J., Knerer G. <i>Health-related quality of life and health utilities in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a survey capturing experiences from a diverse sample of UK patients.</i> Value Health. 2015;18(8):1152-1157.
Maslov 2023	Maslov D.V., Sember Q., Cham J., Bhangoo M. <i>A review of treatments targeting DNA-repair gene defects in metastatic castration resistant prostate cancer.</i> Front Oncol. 2023 Mar 14;13:1150777
Obwieszczenie MZ	<i>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r.</i>
Oh 2019	Oh M, Alkushaym N., Fallatahet S., i in., <i>The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis,</i> Prostate. 2019;79(8):880-895
Parihar 2018	Parihar N., <i>The global forecast of prostate cancer drug-treatable populations eligible for targeted anticancer therapies (2017-2027).</i> Annals of Oncology 2018 vol.29 supp.3 133P
PDQ® 2023	<i>Prostate Cancer Screening (PDQ®) – Health Professional Version. PDQ screening and prevention editorial board.</i> Published online: May 22, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65945/ (data dostępu : 8.05.2024 r.)
Płużański 2014	Płużański A., <i>Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1,</i> NOWOTWORY Journal of Oncology 2014, 64(4) : 331–335
PTU 2019	<i>Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego.</i> Polskie Towarzystwo Urologiczne 2019

Referencja	Opis bibliograficzny
Raport HTAR-HTAA 2020	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., <i>Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych -onkologia i hematookologia</i> , HTARegistry, Kraków 2020
Raport Sanitas 2023	Stowarzyszenie na Rzecz Walki z Chorobami Nowotworowymi Sanitas. <i>BADANIA GENETYCZNE W POLSCE. Stan obecny, potrzeby, problemy, rozwiązania</i> . Raport 2023.
Rozporządzenie MZ	<i>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego</i>
Saad 2018	Saad F., Fleshner N.E., So A., i in. <i>The burden of symptomatic skeletal events in castrate-resistant prostate cancer patients with bone metastases at three Canadian uro-oncology centres</i> . <i>Can Urol Assoc J</i> 2018;12(12):370-6.
Šamija 2022	Šamija I., Frobe A. <i>GENOMICS OF PROSTATE CANCER: CLINICAL UTILITY AND CHALLENGES</i> . <i>Acta Clin Croat (Suppl. 3)</i> 2022; 61:86-91
Scher 2015	Scher H.I., Solo K., Valant J., i in. <i>Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model</i> . <i>PLoS ONE</i> 2015 10(10): e0139440. doi:10.1371/journal.pone.0139440
Scott 2021	Scott R.J., Mehta A., Macefo G.S., i in. <i>Genetic testing for homologous recombination repair (HRR) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): challenges and solutions</i> . <i>Oncotarget</i> , 2021, Vol. 12, (No. 16), pp: 1600-1614
Shore 2020	Shore N.D., Oliver L., Shui I., i in., <i>Review of the real-world prevalence of mHSPC, nmCRPC, mCRPC, and gene alterations associated with HRR in prostate cancer (PC)</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2020; 38(6_suppl): 229-229
Shore 2021	Shore N.D., Laliberte F., Ionescu-Ittu R., i in. <i>Real-World Treatment Patterns and Overall Survival of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the US Prior to PARP Inhibitors</i> . <i>Adv Ther</i> (2021) 38:4520–4540
Sikora-Kupis 2019	Sikora-Kupis B. <i>Rak gruczołu krokowego</i> . <i>ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA</i> 2019, tom 5, supl. H
Skiba 2015	Skiba R., Syryło T., Ząbkowski T. <i>Diagnostyka i leczenie raka stercza u mężczyzn w podeszłym wieku</i> . <i>Pediatr Med Rodz</i> 2015, 11 (1), p. 39–47
Spandonaro 2021	Spandonaro F., D'Angela D, Polistena B., i in. <i>Prevalence of Prostate Cancer at Different Clinical Stages in Italy: Estimated Burden of Disease Based on a Modelling Study</i> . <i>Biology</i> 2021,10, 210.
Sung 2021	Sung H., Ferlay J., Siegel R., i in. <i>Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries</i> . <i>Cancer</i> . 2021;71(3):209-249.
Svensson 2021	Svensson J, Lissbrant I, Gauffin O, et al. <i>Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden</i> . <i>Scand J Urol</i> . 2021;55(1):1-8.
Szczeklik 2023	Gajewski P., Interna Szczeklika, <i>Podręcznik Chorób Wewnętrznych</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2023
Thurin 2020	Thurin N.H., Rouyer M., Rebillard X, i in. <i>Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database</i> . <i>Cancer Epidemiology</i> 69 (2020): 101833
Toma 2014	Toma M., Skorski T., Śliwiński T., <i>Syntetyczna letalność jako funkcjonalne narzędzie w badaniach podstawowych oraz w terapii przeciwnowotworowej</i> , <i>Postepy Hig Med Dosw (online)</i> , 2014; 68: 1091-1103
Trząski 2023	Trząski M., Wyszyńska B., <i>Panowie, nie wstydzcie się! Badanie prostaty może uratować Wam życie!</i> , <i>Stowarzyszenie Mężczyzn z Chorobami Prostaty „Gladiator” im. prof.</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
	Tadeusza Koszarowskiego, http://gladiator-prostata.pl/panowie-nie-wstydziecie-sie-badanie-prostaty-moze-uratowac-wam-zycie/ (data dostępu: 8.05.2024 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Wardecki 2022	Wardecki D., Dołowy M. Rak prostaty – aktualne możliwości terapeutyczne. Farm Pol, 2022, 78 (5): 268–276
Wiśnik 2016	Wiśnik E., Ryksa M., Koter-Michalak M., <i>Inhibitory PARP1: współczesne próby zastosowania w terapii przeciwnowotworowej i perspektywy na przyszłość</i> , Postepy Hig Med Dosw (online), 2016; 70:280-294
Wojciechowska 2022	Wojciechowska U., Barańska J., Michałek I., i in. <i>Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2020 roku</i> . Warszawa 2022
Zaręba 2016	Zaręba I., Stelmaszewska J., Siemionow K. i in. <i>Jakość życia pacjentów ze stwierdzonym rakiem prostaty</i> . Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu 2016; 4(49)
Zarządzenie Nr 23/2024/DSOZ	Zarządzenie nr 23/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 lutego 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Żołnierz 2019	Żołnierz J., <i>Enzalutamide in systemic treatment of prostate cancer.</i> , Oncol Clin Pract 2019; 15:303-309
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AHS 2024	Cancer Care Alberta, <i>Advanced/Metastatic Prostate Cancer</i> , Effective Date: March 2024. Clinical Practice Guideline GU-010 –Version 6
ASCO 2023	Garje R., i in. <i>Systemic Therapy Update on 177Lutetium-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer ASCO Guideline Rapid Recommendation Update 2023</i>
AUA SUO 2023	Lowrance W., Breau R., Chou R. i in. <i>Advanced prostate cancer: AUA/SUO Guideline 2023</i> , American Urological Association Education and Research, Inc.® 2023
CADTH 2024	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Talazoparib</i> , https://www.cadth.ca/talazoparib-0 (data dostępu: 8.05.2024 r.)
EAU 2024	Cornford P., Tilki D., van den Bergh R.C.N., i in., <i>EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer</i> , European Association of Urology 2024
ESMO 2023	Fizazi K., Gillessen S., <i>Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents</i> , Elsevier Ltd. 34, 6, 2023
HAS 2024	Haute Autorité de Santé (HAS) concludes ASMR IV for Talzena for mCRPC in France (all comers), https://www.has-sante.fr/jcms/p_3512093/en/talzena-talazoparib-cancer-de-la-prostate (data dostępu: 20.05.2024 r.)
NDF 2024	The Norwegian Decision Forum has made a positive funding decision for Talzena + Xtandi combination for adult patients with BRCA1/2-mutated mCRPC, https://www.nyemetoder.no/metoder/talazoparib-talzena-indikasjon-ii/ (data dostępu: 20.05.2024 r.)
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). <i>Prostate Cancer</i> Version 3.2024 — March 8, 2024
NICE 2024	The National Institute for Health and Care Excellence, <i>Talazoparib with enzalutamide for untreated hormone-relapsed metastatic prostate cancer [ID4004]</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10904 (data dostępu: 8.05.2024 r.)
PBAC 2024	Australia's Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) rejects Talzena + Xtandi combination for the treatment of BRCA1/2-mutated metastatic castration-resistant prostate

Referencja	Opis bibliograficzny
	cancer (mCRPC), https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2024-03/pbac-web-outcomes-03-2024.pdf (data dostępu: 20.05.2024 r.)
PTOK 2023	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 2023
TLV 2024	Sweden's Tandvårds-och Läkemedelsförmåns Verket (TLV) conditionally accepted Talzenna + Xtandi combination for adult patients with BRCA1/2-mutated mCRPC, https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2024-04-22-talzenna-ingar-i-hogkostnadsskyddet-for-ytterligare-en-patientgrupp.html (data dostępu: 20.05.2024 r.)