

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



^{177}Lu -PSMA-617 (PLUVICTO[®]) W LECZENIU OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI

Wersja 2.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 27 marca 2025 r.

W dniu 27 czerwca 2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr T.423.1.33.2025.03.BLu dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

opis problemu zdrowotnego, analiza wytycznych, opis statusu refundacyjnego i rekomendacji finansowych, definiowanie problemu decyzyjnego, formułowanie treści analizy

[REDACTED]

opis problemu zdrowotnego, analiza wytycznych, opis statusu refundacyjnego i rekomendacji finansowych, opis charakterystyk interwencji i komparatorów

[REDACTED]

analiza wytycznych, opis statusu refundacyjnego i rekomendacji finansowych

[REDACTED]

aktualizacja dokumentu, epidemiologia, opis statusu refundacyjnego

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

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

Kontrola merytoryczna:

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Marynarska 15
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

1. WSTĘP	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Uzasadnienie celu analizy – niezaspokojone potrzeby pacjentów.....	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Definicja.....	10
2.2. Epidemiologia	11
2.3. Etiopatogeneza.....	13
2.4. Rozpoznanie.....	14
2.5. Klasyfikacja i ocena zaawansowania.....	16
2.6. Stany kliniczne raka gruczołu krokowego.....	17
2.7. Obraz kliniczny	19
2.8. Rokowanie i przebieg naturalny.....	20
2.9. Leczenie	21
3. ANALIZA WYTICZNYCH	25
3.1. Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z mCRPC.....	26
3.2. Zalecenia dotyczące ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	32
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	34
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	34
4.2. Aktualna dostępność ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 w Polsce.....	43
4.3. Rekomendacje finansowe	44
5. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	46
5.1. Populacja.....	46
5.2. Interwencja	46
5.3. Komparatory	46
5.4. Punkty końcowe	48
5.5. Metodyka	49
6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI.....	50
6.1. ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (Pluvicto).....	50
7. CHARAKTERYSTYKA KOMPARATORÓW	53
7.1. BSC	53
8. BIBLIOGRAFIA	56

9. SPIS ELEMENTÓW..... 60

Indeks skrótów

¹⁷⁷Lu-PSMA-617	lutetu-177 wipiwotyld-tetraksetan
ADT	Terapia deprywacji androgenów (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APCCC	Konsensus Konferencji Zaawansowanego Raka Gruczołu Krokowego (<i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</i>)
AR	Receptor androgenowy (<i>Androgen Receptor</i>)
ARPI	Inhibitor szlaku sygnałowego receptora androgenowego (<i>Androgen Receptor Pathway Inhibitors</i>)
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AUA	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (<i>American Urological Association</i>)
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (<i>Castrate-Resistant Prostate Cancer</i>)
CT	Tomografia komputerowa (<i>Computed Tomography</i>)
CUA/CUOG	Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne / Kanadyjska Urologiczna Grupa Onkologiczna (<i>Canadian Urological Association / Canadian Urologic Oncology Group</i>)
dMMR	Zaburzenia mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (<i>Mismatch Repair Deficient</i>)
DOC	Docetaksel
DRE	Badanie palpacyjne <i>per rectum</i> (<i>Digital Rectal Exam</i>)

EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (<i>European Association of Urology</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Podanie dożylnie
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
KAB	Kabazytaksel
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (<i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i>)
mCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (<i>Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer</i>)
mHSPC	Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (<i>metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite instability-high</i>)
NCCN	Organizacja skupiająca wiodące ośrodki leczące nowotwory w Stanach Zjednoczonych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
nmCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (<i>non-metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PC	Rak gruczołu krokowego (<i>Prostate Cancer</i>)

PCWG	Grupa Robocza ds. Raka Gruczołu Krokowego (<i>Prostate Cancer Workin Group</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PFI	Przedział czasu wolny od progresji (<i>Progression Free Interval</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PrL	Program lekowy
PSA	Antygen swoisty dla gruczołu krokowego (<i>Prostate Specific Antigen</i>)
PSMA	Antygen błonowy gruczołu krokowego (<i>Prostate-Specific Membrane Antigen</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCT	Randomizowane badanie kontrolne (<i>Randomized Controlled Trials</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
SEOM	Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TMB	Obciążenie mutacyjne guza (<i>Tumor mutation burden</i>)
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworów opisująca wielkość guza pierwotnego (T), stan regionalnych węzłów chłonnych (N), brak/obecność przerzutów odległych (M) (<i>Tumor, Nodus, Metastases</i>)
TRUS	badania ultrasonografii przezodbytniczej (<i>Transrectal Ultrasonography</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu przygotowania ocen technologii medycznej, które będą częścią wniosku o refundację produktu leczniczego Pluvicto (lutetu-177 wipiwotyld-tetraksetan, ^{177}Lu -PSMA-617). Terapia ta jest stosowana w połączeniu z deprivacją androgenów (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*), opcjonalnie z inhibicją szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR, ang. *androgen receptor*). Dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC, ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA, ang. *prostate-specific membrane antigen*). Wskazanie obejmuje pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią opartą na taksanach oraz inhibitorami szlaku sygnałowego AR (ARPI) i nie kwalifikują się do kolejnej terapii z użyciem taksanów lub otrzymali już ≥ 2 schematy chemioterapii zawierającej taksany.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego;
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu rak gruczołu krokowego (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
3. prezentację aktualnej praktyki klinicznej w postępowaniu z mCRPC w Polsce – wraz z finansowaniem opcji terapeutycznych w mCRPC;
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii Pluvicto wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie;
5. opis niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów z mCRPC w Polsce;
6. wybór komparatorów dla terapii Pluvicto w analizach oceny technologii medycznej wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy – niezaspokojone potrzeby pacjentów

1. Ograniczone możliwości leczenia przedłużającego życie pacjentów z mCRPC

Pomimo postępu w leczeniu raka gruczołu krokowego, opcje terapeutyczne wydłużające przeżycie pacjentów z mCRPC są ograniczone. Standardowe leczenie obejmuje głównie:

- Inhibitory szlaku receptora androgenowego (ARPI) (np. enzalutamid, abirateron),

- Chemioterapię taksanami (docetaksel, kabazytaksel).

Chociaż dostępne terapie mogą wydłużyć przeżycie, większość pacjentów doznaje progresji choroby, a kolejne linie leczenia mają ograniczoną skuteczność oraz są dostępne jedynie dla wyselekcjonowanej grupy chorych.

2. Bardzo złe rokowania dla pacjentów z zaawansowanym mCRPC

mCRPC pozostaje chorobą o niekorzystnym rokowaniu, a mediana przeżycia całkowitego (OS) w tej grupie pacjentów (tj. po przyjęciu co najmniej 1 linii leczenia) zwykle nie przekracza 15 miesięcy. Po progresji na ARPI i taksanach, pacjenci zostają bez dalszych skutecznych opcji leczenia systemowego, co prowadzi do dalszego gwałtownego pogorszenia stanu klinicznego i skrócenia przeżycia.

3. Występowanie oporności na stosowane terapie

Leczenie ARPI i taksanami ma ograniczoną skuteczność, zwłaszcza gdy leki te były stosowane na wcześniejszych etapach choroby. Mechanizmy oporności krzyżowej między inhibitorami receptora androgenowego oraz rozwój chemiooporności po docetakselu dodatkowo zawężają skuteczne opcje terapeutyczne w mCRPC.

4. Wiek pacjentów i ich stan ogólny utrudniają stosowanie cytotoksycznej chemioterapii

mCRPC dotyczy przede wszystkim pacjentów w podeszłym wieku, często z licznymi chorobami współistniejącymi oraz obniżoną sprawnością fizyczną. W tej grupie chorych chemioterapia taksanami może nie być odpowiednia, ponieważ:

- zwiększa ryzyko poważnych działań niepożądanych,
- może prowadzić do powikłań zagrażających życiu,
- często jest źle tolerowana przez pacjentów w gorszym stanie ogólnym.

W związku z tym znaczna część pacjentów nie kwalifikuje się do leczenia systemowego taksanami lub rezygnuje z niego z powodu toksyczności.

5. Brak skutecznych opcji terapeutycznych po niepowodzeniu leczenia ARPI i taksanami

Po progresji na ARPI i chemioterapii taksanami, tylko niewielki odsetek pacjentów jest w stanie przyjąć kolejne linie leczenia systemowego. Dla większości chorych nie istnieją już żadne skuteczne opcje przedłużające życie, dlatego standardem postępowania pozostaje najlepsza terapia wspomagająca (BSC).

BSC koncentruje się wyłącznie na łagodzeniu objawów, nie wpływając na wydłużenie przeżycia. W praktyce klinicznej oznacza to, że większość pacjentów po niepowodzeniu ARPI i taksanów pozostaje bez aktywnej terapii przeciwnowotworowej.

Pilnie potrzebne są nowe metody leczenia, które mogłyby wydłużyć życie pacjentów z mCRPC po wcześniejszym leczeniu ARPI i taksanami, przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, umożliwiającym stosowanie ich także u pacjentów w gorszym stanie ogólnym.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Rak gruczołu krokowego (PC, ang. *prostate cancer*) (ICD-10: C61) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u mężczyzn. Wywodzi się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Większość (95%) diagnozowanych nowotworów jest klasyfikowanych jako gruczolakoraki [1].

U większości pacjentów PC jest wrażliwy na terapię deprivacji androgenowej (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) realizowanej w postaci kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej. Po pewnym czasie stosowania ADT u niektórych mężczyzn rozwija się oporność, co początkowo objawia się wzrostem stężenia antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA, ang. *prostate-specific antigen*). Chorobę, w której następuje progresja pomimo utrzymania środowiska kastracyjnego określa się opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*). Przerzutowy CRPC (mCRPC) jest ostateczną, nieuleczalną postacią raka gruczołu krokowego i wiąże się ze złym rokowaniem [1, 2] (Rysunek 1).

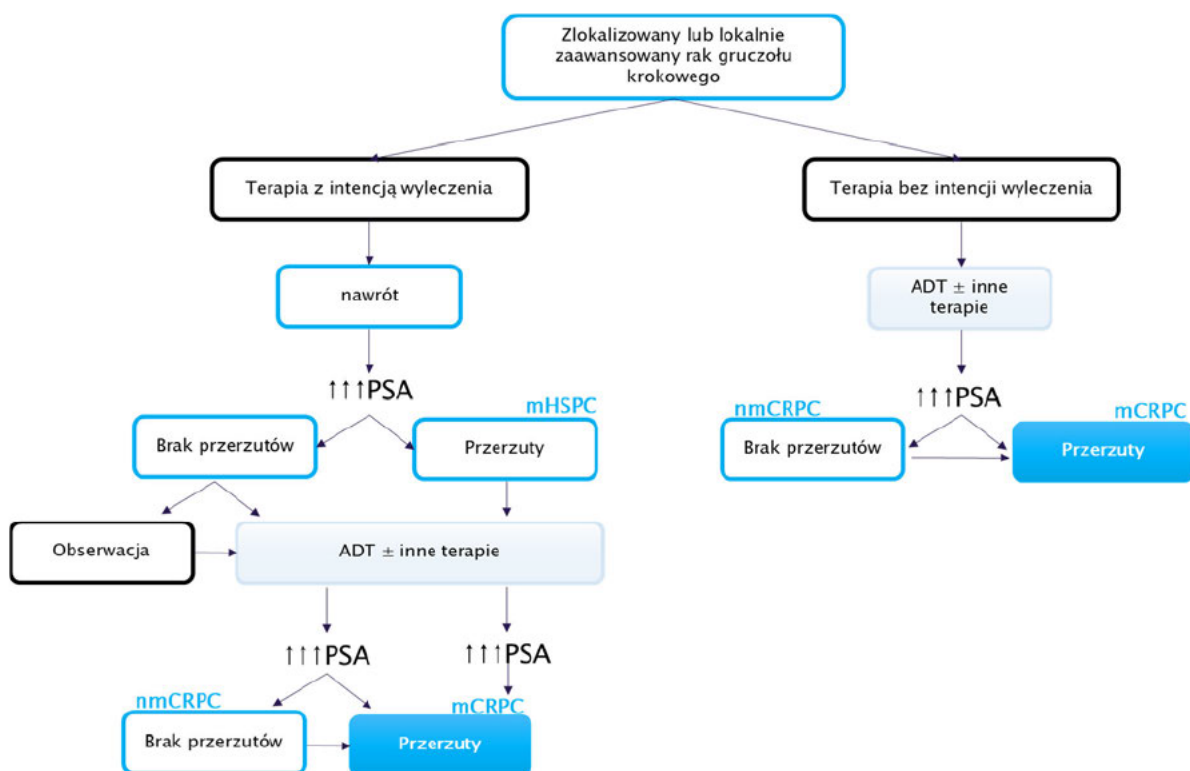
W obowiązującej obecnie klasyfikacji chorób ICD-10 rak gruczołu krokowego jest oznaczony kodem C61. W nowej klasyfikacji ICD-11, która jest w trakcie wdrażania w Polsce, nowotwór złośliwy gruczołu krokowego otrzymał kod 2C82: *Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego*. Tłumaczenie ICD-11 zostało już opublikowane w wersji przedostatecznej (*pre-released*), a pełne wdrożenie tej klasyfikacji w Polsce planowane jest do końca 2026 roku [3, 4].

DEFINICJA CRPC

Zgodnie z definicją Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) 2024 – CRPC diagnozowane jest u pacjentów, u których występuje kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynoszący <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) w połączeniu z:

- progresją biochemiczną, definiowaną jako – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA w oznaczeniach wykonywanych w odstępach co najmniej 1-tygodniowych, w tym dwa wzrosty stężenia PSA o >50% powyżej nadir (wartości wyjściowej) i PSA >2 ng/ml lub
- progresją radiologiczną, definiowaną jako – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich zgodnie z kryteriami RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Nasilenie objawów nie jest wystarczające do zdiagnozowania CRPC – konieczne są dalsze badania [2].

Rysunek 1.
Rozwój raka gruczołu krokowego do stanu klinicznego mCRPC



mHSPC – hormonowrażliwy PC z przerzutami; **nmCRPC** – nieprzerzutowy oporny na kastrację PC; **mCRPC** – oporny na kastrację PC z przerzutami;
Opracowanie własne na podstawie: Anantharaman 2017 [5] i Mateo 2019 [6]

2.2. Epidemiologia

Dane światowe

Rak gruczołu krokowego (PC) jest drugim najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn na świecie, zaraz po raku płuca. Według danych GLOBOCAN z 2022 roku szacunkowa liczba nowo zdiagnozowanych przypadków PC wyniosła 1 467 854, co stanowiło 14% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Liczbę zgonów z powodu PC oszacowano na 397 430, co odpowiadało ponad 7% wszystkich zgonów nowotworowych w tej grupie. Ponadto, estymowana 5-letnia chorobowość dla PC wyniosła 5 033 178 przypadków, co świadczy o tym, że choć choroba jest powszechna, wielu pacjentów żyje z nią przez długi czas (Tabela 1) [7].

Tabela 1.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w 2022 roku (GLOBOCAN [7])

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość
	N	ASR (świat)	N	ASR (świat)	N
Świat	1 467 854	29,4	397 430	7,3	5 033 178*
Europa	473 011	59,9	115 182	11,2	1 915 449

Populacja	Zapadalność		Zgony		5-letnia chorobowość
	N	ASR (świat)	N	ASR (świat)	N
Polska	22 480	56,0	7 823	17,3	89 473

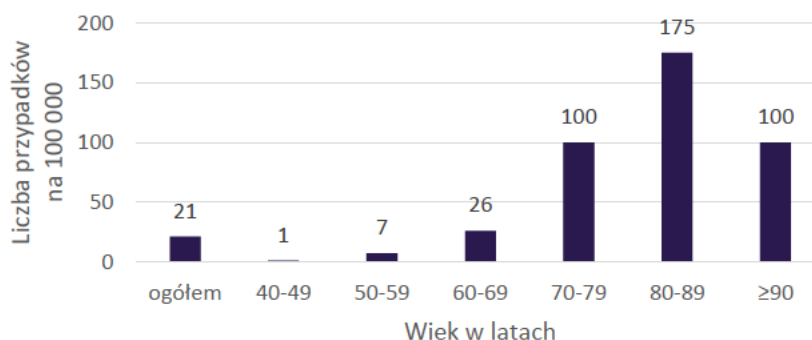
ASR (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys. w odniesieniu do standardowej populacji świata.
 * 126,7 na 100 000

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania mCRPC są ograniczone. W przeglądzie systematycznym Kirby 2011 uwzględniono 12 badań obejmujących łącznie 71 179 pacjentów z PC z okresem obserwacji do 12 lat. Dane z analizowanych badań wskazują, że u 10–20% pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w ciągu około 5 lat obserwacji rozwija się CRPC. U około 84% pacjentów w momencie rozpoznania CRPC obecne są przerzuty. Z kolei w grupie chorych z CRPC bez przerzutów w momencie rozpoznania, u 33% dochodzi do rozwoju przerzutów w ciągu 2 lat [8].

W badaniu Thurin 2020 analizowano dane mężczyzn w wieku powyżej 40 lat zebrane we francuskiej krajowej bazie SNDS, w której uwzględnione są dane wszystkich pacjentów objętych ogólnym ubezpieczeniem zdrowotnym we Francji (86% populacji). Szacunkowy standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na mCRPC wyniósł 21 przypadków na 100 000 mężczyzn w 2014 r., zaś rozpowszechnienie oszacowano na 61 na 100 000 mężczyzn. Częstości występowania mCRPC zwiększała się wraz z wiekiem. U mężczyzn w wieku 40–49 lat zapadalność wynosiła <1/100 000, najwyższa zaś była w grupie wiekowej 80–89 lat – 175/100 000 mężczyzn (Wykres 1) [9].

Wykres 1.

Zapadalność na mCRPC wśród mężczyzn w wieku ≥40 lat na podstawie danych z francuskiej krajowej bazy danych opieki zdrowotnej [9]



Dane polskie

W Polsce, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), PC był najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w 2022 roku. Nowotwór ten rozpoznano u 20 961 mężczyzn, co stanowiło 23% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Standaryzowany według wieku współczynnik zachorowalności w odniesieniu do standardowej populacji Europy wynosił 134,8 / 100 000 mężczyzn w 2022 roku. W tym samym roku z powodu PC zmarło 5 625 osób, będąc drugą, po raku płuca, przyczyną zgonów wśród mężczyzn z rozpoznaniem

nowotworem złośliwym (11% wszystkich nowotworów). Standaryzowany współczynnik umieralności na PC wśród mężczyzn wyniósł 46,1 / 100 000 (Tabela 2) [10].

Tabela 2.
Dane epidemiologiczne dotyczące raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w 2022 roku (KRN [11])

Populacja	Zachorowalność		Umieralność		5-letnia chorobowość
	N zachorowań	ASE (Europa)	N zgonów	ASE (Europa)	N
Polska	20 961	134,82	5 625	46,08	253 925 ^a

ASE (ang. *age-standardized rate*) – standaryzowany według wieku współczynnik na 100 tys. w odniesieniu do standardowej populacji Europy (ang. *European Standard Population* 2013).

a) Dostępne dane na rok 2021.

Nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia), ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej dla ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Szczegółowe obliczenia dotyczące wielkości populacji docelowej przedstawiono w ramach analizy wpływu na budżet (BIA) [12], stanowiącej integralną część niniejszego opracowania HTA.

2.3. Etiopatogeneza

Etiologia PC nie jest do końca poznana. Do najważniejszych czynników ryzyka należą wiek (PC rozpoznaje się zwykle po 65. roku życia) oraz uwarunkowania genetyczne. Mężczyźni, których krewni pierwszego stopnia chorują lub chorowali na tę chorobę, są kilkakrotnie bardziej narażeni na jej wystąpienie. Dziedziczny PC dotyczy około 9% zachorowań i jest rozpoznawany, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej 3 krewnych pierwszej linii lub u przynajmniej 2 w wieku poniżej 55 lat [2, 13].

W badaniach genetycznych całego genomu zidentyfikowano ponad 100 loci, w których mutacje mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka rozwoju PC (bardziej agresywnej formy choroby). Mutacje dziedziczne stwierdza się u 15% do 17% pacjentów z PC niezależnie stadium choroby. Najczęściej są to nieprawidłowe warianty genów: BRCA1, BRCA2, ATM i CHEK2 [2, 13].

PC częściej dotyka mężczyzn rasy czarnej i pojawia się u nich w młodszy wieku. U mężczyzn pochodzenia afrykańskiego częściej diagnozuje się bardziej zaawansowaną chorobę. U osób pochodzenia azjatyckiego i latynosów występowanie tego nowotworu jest rzadsze niż u osób rasy białej niełatynoskiej. Jednak, jak wskazuje badanie Breslov 1977, wraz ze zmianą miejsca zamieszkania japońskich mężczyzn z Japonii do USA ryzyko wystąpienia PC wzrastało, zbliżając się do ryzyka mężczyzn amerykańskich. Sugerować to może rolę czynników środowiskowych lub dietetycznych [2].

Zbadano również inne czynniki wpływające na rozwój PC, takie jak poziom hormonów płciowych i otyłość. Chociaż mogą mieć pewien wpływ na rozwój nowotworów, ich rola wydaje się być ograniczona [2].

2.4. Rozpoznanie

Rak gruczołu krokowego we wczesnych stadiach rozwoju zazwyczaj nie powoduje objawów klinicznych. U części pacjentów mogą wystąpić dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, jednak często wynikają one z łagodnego rozrostu stercza. U niektórych chorych pierwszym objawem choroby uogólnionej mogą być bóle kostne związane z przerzutami nowotworowymi [1].

W celu rozpoznania raka gruczołu krokowego wykonuje się:

- badanie *per rectum* – ang. *digital rectal exam* (DRE),
- określenie stężenia PSA w surowicy,
- badania obrazowe;
- biopsję stercza [2, 13].

Narzędziami diagnostycznymi, na podstawie których można podejrzewać obecność PC są DRE oraz oznaczenie PSA. Wartość diagnostyczna samego badania DRE jest ograniczona i zależy w dużym stopniu od doświadczenia badającego. DRE nie jest wystarczające do stwierdzenia obecności, bądź wykluczenia PC [2, 13].

PSA stanowi antygen specyficzny dla gruczołu krokowego (nie jest to marker swoisty dla PC), stąd zwiększony poziom PSA może występować w łagodnych przerostach prostaty, zapaleniu gruczołu krokowego lub w innych stanach niezłośliwych. Niemniej badanie to stanowi dużą wartość diagnostyczną w przypadku wykrywania PC. Oznaczenie PSA powinno wykonywać się po raz pierwszy po ukończeniu 50. roku życia lub wcześniej u mężczyzn z obciążeniami rodzinnymi bądź ze stwierdzonymi mutacjami *BRCA2*. Nie ma uzgodnionych standardów dotyczących progów PSA świadczących o obecności PC. Wyższe stężenia PSA wskazują na większe prawdopodobieństwo PC. Niekiedy PC stwierdza się u mężczyzn z niskim stężeniem PSA w surowicy. U mężczyzn z PSA 3-10 ng/ml powinno przeprowadzić się powtórne oznaczenie w celu potwierdzenia wzrostu przed dalszą diagnostyką [2, 13].

Diagnostyka obrazowa odgrywa kluczową rolę w ocenie rozległości choroby i planowaniu dalszego postępowania:

- Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*) pozwala ocenić strukturę stercza, ale nie jest wystarczająco czułym narzędziem do wykrywania raka;
- Rezonans magnetyczny (MRI) – umożliwia dokładne zobrazowanie zmian nowotworowych o średnicy >10 mm i ich lokalizację;
- Tomografia komputerowa (CT) oraz scyntygrafia kości są stosowane w ocenie przerzutów, zwłaszcza w przypadku nowotworów wysokiego ryzyka [2, 13].

Ostateczne rozpoznanie PC jest możliwe wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego pobranego materiału. Biopsja jest wykonywana pod kontrolą USG lub MRI. Pozwala na określenie

typu histopatologicznego, stopnia zaawansowania (klasyfikacja TNM), złośliwości nowotworu (skala Gleasona), marginesu chirurgicznego [2].

ROZPOZNANIE MCRPC

Zaawansowanie choroby w przypadku mCRPC ocenia się przy pomocy badań obrazowych:

- PSMA-PET/CT; PSMA-PET/MRI (pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym)
- MRI całego ciała
- Scyntygrafia kości (u pacjentów z podejrzeniem przerzutów kostnych)
- CT jamy brzusznej i miednicy
- RTG klatki piersiowej [2, 13].

U pacjentów z wysokim ryzykiem progresji preferowaną metodą diagnostyczną jest PSMA PET/CT lub MRI całego ciała, ponieważ wykazują one wyższą czułość niż standardowe CT czy scyntygrafia kości [2, 13].

Mechanizm badania PET/CT i PET/MRI

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) w połączeniu z tomografią komputerową (CT) lub rezonansem magnetycznym (MRI) to metoda obrazowania czynnościowego, która umożliwia wykrycie zmian nowotworowych na poziomie metabolicznym. Badanie polega na podaniu pacjentowi radioznacznika, który wiąże się z określonymi strukturami biologicznymi, a następnie rejestracji promieniowania emitowanego przez izotop [2, 14].

W przypadku PSMA PET stosuje się radioznakowane ligandy celujące w antygen błonowy specyficzny dla prostaty (PSMA), który ulega nadmiernej ekspresji na powierzchni komórek nowotworowych raka gruczołu krokowego [2, 14].

Badanie PSMA PET

PSMA PET wykorzystuje zdolność ligandów radioznacznikowych do selektywnego wiązania się z PSMA, którego ekspresja jest zwiększona szczególnie w nowotworach o wyższym ryzyku, przerzutach oraz w fazie hormonooporności. Badanie to umożliwia wczesne wykrycie wznowy lub przerzutów, dokładne zobrazowanie rozsiewu nowotworu oraz ocenę możliwości zastosowania terapii celowanej na PSMA (np. 177Lu-PSMA-617) [2, 13].

Najczęściej stosowane radiofarmaceutyki w badaniu PSMA PET to ligandy znakowane galem (⁶⁸Ga) lub fluorem (¹⁸F). Wybór konkretnego radioznacznika zależy od dostępności, preferencji ośrodka oraz oczekiwanej jakości obrazowania [2, 14].

2.5. Klasyfikacja i ocena zaawansowania

Do oceny stopnia zaawansowania choroby, podobnie jak w przypadku większości nowotworów litych, wykorzystuje się klasyfikację TNM, która uwzględnia zaawansowanie guza pierwotnego (T), obecność i rozległość przerzutów do węzłów chłonnych (N) oraz obecność przerzutów odległych (M). W przypadku raka prostaty klasyfikacja TNM jest stosowana zarówno w ocenie klinicznej (cTNM), jak i patologicznej (pTNM). System pTNM powinien być stosowany jedynie do materiału uzyskanego z radykalnej prostatektomii, co pozwala na dokładną ocenę zaawansowania nowotworu na podstawie badania histopatologicznego [13].

W celu precyzyjnego ustalenia stopnia złośliwości mikroskopowej raka gruczołu krokowego stosuje się skalę Gleasona. Określa ona stopień zróżnicowania komórek nowotworowych wyrażony w skali od 1 do 5, gdzie 1 oznacza nowotwór jednolity o niskiej złośliwości i budowie zbliżonej do prawidłowej tkanki gruczołu (o najbardziej korzystnym rokowaniu), a 5 oznacza nowotwór o wysokiej złośliwości i zdolności dawania przerzutów (o złym rokowaniu). Obraz mikroskopowy raka jest zwykle niejednorodny, obserwuje się obszary o zróżnicowanym wyglądzie komórek i architekturze tkanki. Ze względu, iż guzy często składają się z komórek o różnych stopniach zróżnicowania, dla każdego pacjenta przypisuje się dwa stopnie. Pierwszy stopień podaje się w celu opisu komórek, które składają się na największy obszar guza, a stopień drugi opisuje komórki dla drugiego pod względem wielkości obszaru. Przykładowo, jeśli guz został opisany jako 3 + 4 = 7 oznacza to, że największa część guza ma stopień 3, a kolejna pod względem wielkości część ma stopień 4. Zwykle wynik w skali Gleasona mieści się w zakresie 6–10. Na spotkaniach grupy ISUP (ang *International Society of Urological Pathology*) zaproponowano zmodyfikowany system podziału na stopnie złośliwości w oparciu o skalę Gleasona, w którym wydzielono 5 stopni złośliwości (Tabela 3) [2, 15, 16].

Tabela 3.
Grupy rokownicze wg ISUP oraz według skali Gleasona [2]

Grupa ISUP	Wynik Gleason		Ryzyko
I	≤6	≤3+3	Niskie
II	7	3+4	Umiarkowane korzystne
III	7	4+3	Umiarkowane niekorzystne
IV	8	4+4 3+5 5+3	Wysokie
V	9–10	4+5 5+4 5+5	Wysokie

Poniżej przedstawiono klasyfikację grup prognostycznych uwzględniającą stopień zaawansowania TNM, stężenie PSA w surowicy oraz wskaźnik Gleasona (Tabela 4) z najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU).

Tabela 4.

Grupy ryzyka EAU dla nawrotu biochemicznego raka gruczołu krokowego miejscowego i miejscowo zaawansowanego (na podstawie biopsji systematycznej)

Definicja			
Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko	
PSA <10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	dowolne
oraz GS < 7 (ISUP I)	lub GS 7 (ISUP II do III)	lub GS >7 (ISUP IV do V)	dowolne
oraz cT1-2a* niewyczuwalny lub wyczuwalny z zajęciem mniej niż połowy jednego płata	lub cT2b* jednostronny, z zajęciem co najmniej połowy jednego płata	lub cT2c* zajęcie obu płatów	cT3-4 or cN+** rak nacieka pęcherzyki nasienne lub inne narządy
Miejscowy			Miejscowo zaawansowany

* W oparciu o badanie per rectum; ** W oparciu o badanie CT/scyntyografię

2.6. Stany kliniczne raka gruczołu krokowego

Międzynarodowa grupa robocza ds. badań klinicznych raka gruczołu krokowego (PCWG) składająca się z ekspertów w dziedzinie PC, opracowała klasyfikację stanów klinicznych PC, uwzględniającą różne cechy raka, w tym: stadium zaawansowania guza pierwotnego, obecność lub brak przerzutów odległych w badaniach obrazowych, poziom testosteronu (oporność lub brak oporności na kastrację) oraz historię leczenia. Stany kliniczne opisują dynamiczną progresję w kontinuum choroby. Każdy wyodrębniony stan kliniczny stanowi kluczowy punkt decyzyjny rozpoznawany przez lekarzy, pacjentów i badaczy [17, 18].

Tabela 5.

Model stanów klinicznych opracowany przez PCWG [18]

Stan kliniczny	Definicja
Zlokalizowany rak gruczołu krokowego (nieprzerzutowy)	
Nowo zdiagnozowany – zlokalizowana choroba	Nowo zdiagnozowany, zlokalizowany do gruczołu krokowego
Nowo zdiagnozowany – lokalnie zaawansowana choroba	Nowo zdiagnozowany, lokalnie zaawansowany guz „wysokiego ryzyka”, który wychodzi poza torebkę gruczołu krokowego (naciekanie sąsiednich struktur i zajęcie sąsiadujących węzłów chłonnych, bez odległych przerzutów)
Rosnący PSA – niepowodzenie biochemiczne po operacji/naświetlaniu	Wrażliwy na kastrację nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego, choroba niewykrywalna w obrazie radiograficznym
nmCRPC	
Rosnący PSA – niepowodzenie biochemiczne po terapii ADT	Pacjenci z progresją biochemiczną po terapii miejscowej lub nowo zdiagnozowani z miejscowo zaawansowaną chorobą, którzy poddani zostali terapii hormonalnej i wystąpiła u nich progresja biochemiczna pomimo kastracyjnych poziomów testosteronu (<50 ng/dl) bez wykrywalnej choroby w badaniach obrazowych (scyntygrafia kości, TK, MRI)
Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (mHSPC)	
Nowo zdiagnozowany – choroba przerzutowa	Choroba przerzutowa wykrywalna w badaniach obrazowych (scyntygrafia kości, TK, MRI) w chwili diagnozy. Pacjenci nie otrzymali lub nadal reagują na pierwotną terapię ADT

Stan kliniczny	Definicja
Przerzutowy CRPC (mCRPC)	
Bezobjawowy / minimalnie objawowy mCRPC	Pacjenci bez objawów lub z minimalnymi objawami (np. zgłaszanie bólu) nieleczeni wcześniej chemioterapią lub brak progresji podczas leczenia chemioterapią lub inną zarejestrowaną terapią.
Objawowy mCRPC	Pacjenci z mCRPC doświadczający umiarkowanych do ciężkich objawów, z progresją na inhibitory biosyntezy androgenowej i/lub inhibitor sygnałowy receptora androgenowego i nie otrzymali lub nie mieli progresji podczas leczenia chemioterapią.
mCRPC z progresją w trakcie/po pierwszej linii chemioterapii	Pacjenci z chorobą przerzutową po niepowodzeniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.

Dodatkowo, w celu standaryzacji kryteriów odpowiedzi na leczenie guzów litych, w tym PC, stworzono klasyfikację RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) [19], oraz RECIP (ang. *Response Criteria in Prostate Cancer*) używaną specyficznie w rozpoznaniach raka gruczołu krokowego [20].

Tabela 6.
Kategorie odpowiedzi zmian wg. RECIST w wersji 1.1 [19]

Kategoria odpowiedzi	Ocena
Zmiany mierzalne	
CR	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm
PR	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
PD	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany
Zmiany niemierzalne	
CR	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych (gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych)
nie-CR i nie-PD	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych (gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych)
PD	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

Tabela 7.
Kryteria kwalifikacji wg RECIP (v.1.0) [20]

Kryteria	Definicja
RECIP-CR	Brak jakiegokolwiek zmiany PSMA-dodatnich w badaniu PET/CT
RECIP-PR	Brak pojawienia się nowych zmian PSMA-dodatnich, spadek objętości zmian PSMA-dodatnich o $\geq 30\%$
RECIP-PD	Pojawienie się nowych zmian PSMA-dodatnich, wzrost objętości zmian PSMA-dodatnich o $\geq 20\%$
RECIP-SD	Niewystarczający spadek intensywności zmian PSMA, aby zakwalifikować się do RECIP-PR lub niewystarczający wzrost PSMA, aby zakwalifikować się do PD

2.7. Obraz kliniczny

Wczesny PC nie powoduje zwykle objawów klinicznych. Z powodu powiększenia gruczołu krokowego u niektórych pacjentów występują objawy ze strony układu moczowego, takie jak: częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, wąski strumień moczu, uczucie niepełnego wypróżnienia, sporadycznie krwimocz. W miarę rozrostu PC może dochodzić do zatrzymania moczu, niekiedy wodonercza i niewydolności nerek. Niemniej niekiedy pierwsze objawy mogą być związane z rozwojem przerzutów do kości i objawiać się w postaci bólu kostnego [1, 21]. Aktualnie większość nowotworów gruczołu krokowego jest wykrywana w stadium bezobjawowym [1, 22, 23].

Miejscowo zaawansowane zmiany nowotworowe mogą powodować objawy związane z inwazją na sąsiednie narządy, takie jak ból w dolnej części brzucha oraz problemy z oddawaniem moczu i wypróżnianiem. Ponieważ nowotwór ten początkowo powoduje głównie przerzuty do kości, pierwszym objawem w grupie chorych z zaawansowanym PC są zwykle dolegliwości ze strony układu kostnego, takie jak: ból, ucisk innych wrażliwych struktur, rzadziej złamania wywołane przez przerzuty. W przeciwieństwie do większości nowotworów, przerzuty w PC są zwykle osteoblastyczne (osteosklerotyczne), co oznacza, że prowadzą do zwiększenia gęstości tkanki kostnej w miejscu przerzutu [1, 22, 23]. Przerzuty do węzłów chłonnych mogą powodować obrzęk (zwykle jednostronny) kończyn dolnych i/lub narządów płciowych [1, 22, 23].

Mimo dostępności nowych terapii wydłużających życie, pacjenci z mCRPC, zwłaszcza poddawani kolejnym liniom leczenia, doświadczają znaczącego pogorszenia jakości życia (HRQoL) oraz nasilonych objawów bólowych.

Według badań przeprowadzonych w Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i USA, wśród pacjentów leczonych z powodu mCSPC i mCRPC, średnie wartości globalnego statusu zdrowia według EORTC QLQ-C30 wynosiły:

- 58,3 u pacjentów otrzymujących leczenie na etapie hormonowrażliwości (mCSPC),
- 57,8 u pacjentów w pierwszej linii leczenia mCRPC,
- 55,5 u pacjentów na drugiej lub późniejszych liniach leczenia (2L+ mCRPC) [24].

Mając na uwadze, że wyższe wartości oznaczają lepszą jakość życia, wskazuje to na stopniowe jej pogarszanie w kolejnych liniach leczenia PC.

Ból kostny pozostaje jednym z kluczowych problemów klinicznych pacjentów z mCRPC – w oparciu o dane z przytoczonego badania - średnie wartości bólu w skali EORTC QLQ-C30 wynosiły:

- 29,9 w mCSPC,
- 30,3 w pierwszej linii mCRPC,
- 38,6 w drugiej linii i kolejnych (2L+) [24].

Wyższe wartości oznaczają większe nasilenie bólu, co potwierdza, że pacjenci poddawani kolejnym liniom leczenia doświadczają coraz większych dolegliwości bólowych.

W populacji badanych pacjentów z zaawansowanym mCRPC stwierdzono wysoką częstość przerzutów do kości (88%) oraz obecność przerzutów trzewnych u 24% pacjentów, co wiązało się z gorszym stanem klinicznym. Ponadto, postępujące osłabienie i spadek sprawności fizycznej oraz nasilenie działań niepożądanych leczenia mogły dodatkowo obniżać jakość życia pacjentów, szczególnie u pacjentów przeleczonych [24].

2.8. Rokowanie i przebieg naturalny

Rak gruczołu krokowego w większości przypadków powstaje w strefie obwodowej gruczołu krokowego i ma charakter wielogniskowy. W historii naturalnej raka gruczołu krokowego można wyróżnić kilka etapów:

- powstanie zmiany przednowotworowej;
- uformowanie pierwotnego ogniska, umiejscowionego zwykle w strefie obwodowej stercza;
- objęcie większego obszaru stercza przez nowotwór;
- naciekanie pozasterczowe;
- szerzenie się raka drogą naczyń chłonnych z tworzeniem przerzutów w węzłach chłonnych oraz szerzenie się drogą naczyń krwionośnych z tworzeniem przerzutów odległych, umiejscowionych głównie w kościach [23, 25].

Progresja klinicznego PC jest płynna. Moment przejścia w stan zaawansowania jest trudny do rozeznania, jednak przyjmuje się, że przebieg choroby jest zróżnicowany od nowotworu miejscowego do opornego na kastrację z przerzutami [21, 22].

Wielkość i lokalizacja przerzutów są ważnymi czynnikami wpływającymi na rokowanie i wybór leczenia. Na rokowanie wpływają również czynniki zależne od pacjenta, do których należą wiek i ogólny stan zdrowia. Do czynników zależnych od nowotworu, wpływających istotnie na prognozy dotyczące przeżycia to przede wszystkim tempo podwyższania stężenia PSA w ciągu roku poprzedzającego rozpoznanie. Szybki i znaczny wzrost stężenia PSA wiąże się ze zwiększoną umieralnością spowodowaną PC [1, 2, 22].

Rozpoznanie przerzutowego PC wiąże się ze złym rokowaniem. W badaniu Helgstrand 2018, uwzględniającym dane 47 024 pacjentów z PC z duńskiej bazy DaPCaR, mediana przeżycia całkowitego pacjentów z nowo zdiagnozowanym przerzutowym PC wynosiła 26 miesięcy. Wskaźnik śmiertelności 5-letniej w grupie chorych, ze zdiagnozowanym w latach 2005–2009 przerzutowym PC, wynosił 73,2% [95% CI 71,4%; 75,0%] [26].

Dane z USA potwierdzają trudną sytuację tej populacji. W analizie opartej na bazie Medicare (2014–2019), obejmującej 14 780 mężczyzn z mCRPC, mediana przeżycia od momentu diagnozy wyniosła 25,6 miesiąca, a od rozpoczęcia pierwszej linii leczenia – 23,4 miesiąca. Co istotne, ponad 20% pacjentów nie rozpoczęło żadnej terapii wydłużającej życie. Obserwuje się także istotny spadek liczby pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia – odsetek pacjentów przechodzących do drugiej linii

terapii zmniejszył się o około 50%, głównie z powodu zgonów w trakcie terapii. W konsekwencji mniej niż połowa pacjentów otrzymuje drugą linię leczenia, a tylko 20% przechodzi do trzeciej [27].

Ogólnie prognozy u pacjentów z zaawansowanym, leczonym uprzednio mCRPC nie są optymistyczne. Zwykle w badaniach, w tej grupie chorych, mediana OS nie przekracza 15 miesięcy [28–31].

2.9. Leczenie

Wybór strategii leczenia raka gruczołu krokowego zależy od stopnia zaawansowania choroby, grupy ryzyka, ogólnego stanu zdrowia pacjenta oraz przewidywanej długości życia. Podejmowanie decyzji terapeutycznych wymaga indywidualnego podejścia, uwzględniającego potencjalne korzyści oraz możliwe powikłania

LECZENIE WCZESNEGO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

W przypadku raka ograniczonego do narządu stosuje się radykalną prostatektomię, radioterapię, terapię hormonalną ADT w skojarzeniu z radioterapią, lub aktywną obserwację u pacjentów o niskim ryzyku progresji [1].

LECZENIE MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO RAKA STERCZA

Podstawową metodą miejscowego leczenia miejscowo zaawansowanego PC jest radioterapia wiązką zewnętrzną. Zwykle jest ona kojarzona ze wstępną, jednoczasową i uzupełniającą hormonoterapią. Obszar napromieniany powinien objąć stercz z nasadą pęcherzyków nasiennych oraz widoczny naciek nowotworowy z dodatkowym marginesem. U części chorych napromienia się również okoliczne węzły chłonne. Skojarzenie radioterapii z hormonoterapią poprawia wyniki leczenia [1].

LECZENIE NAWROTÓW PO LECZENIU MIEJSCOWYM

Nawroty po miejscowym leczeniu radykalnym (z zamiarem wyleczenia) mogą pojawić się w obrębie stercza (po radioterapii) lub miejscu po jego wycięciu (łoży), w regionalnych węzłach chłonnych lub w postaci przerzutów odległych. U znacznej części chorych w pierwszej kolejności dochodzi jednak do tzw. „wznowy biochemicznej”, tj. wzrostu stężenia PSA bez ewidentnych odchyłeń w badaniach obrazowych. Postępowanie w przypadku wznowy biochemicznej nie jest jednoznacznie określone i zależy przede wszystkim od prawdopodobnej lokalizacji nawrotu (miejscowy, węzłowy czy uogólniony). Czynniki brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji jest m. in. stężenie PSA, parametry jego kinetyki, miejscowe zaawansowanie guza w momencie leczenia, stopień jego złośliwości, stan marginesów chirurgicznych oraz czas od leczenia miejscowego [1].

LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA STERCZA

W przypadku raka gruczołu krokowego, który przekroczył granice narządu lub wykazuje przerzuty, podstawą leczenia pozostaje terapia hormonalna (ADT), mająca na celu zahamowanie aktywności androgenów stymulujących rozwój nowotworu. W zaawansowanych stadiach, zwłaszcza po nawrocie choroby pomimo kastracji farmakologicznej lub chirurgicznej, dochodzi do rozwoju mCRPC, wymagającego bardziej złożonego podejścia terapeutycznego [1].

LECZENIE MCRPC

Wybór leczenia u pacjentów z mCRPC jest procesem złożonym i zależy od wielu czynników, w tym:

- wcześniejszego leczenia na etapach przerzutowego hormonowrażliwego raka stercza (mHSPC) oraz przerzutowego i nieprzerzutowego CRPC;
- reakcji na wcześniejsze terapie oraz dynamiki progresji choroby;
- znanej oporności krzyżowej pomiędzy inhibitorami szlaku receptora androgenowego (ARPI);
- stosowanych jednocześnie leków i potencjalnych interakcji (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego);
- obecności zmian genetycznych, w tym niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) lub deficytu systemu naprawy niesparowanych zasad (dMMR);
- wariantów histologicznych i deficytów naprawy DNA (co może wskazywać na konieczność zastosowania chemioterapii (CTH) opartej na platynie lub terapii celowanej, np. inhibitorami PARP);
- statusu rejestracyjnego i dostępności refundacyjnej leków w danym kraju;
- możliwości udziału w badaniach klinicznych;
- stanu klinicznego pacjenta oraz jego chorób współistniejących [2].

Leczenie systemowe mCRPC obejmuje różne terapie, takie jak:

- Octan abirateronu i enzalutamid: leki hormonalne hamujące szlak receptorów androgenowych.
- Chemioterapia (CTH) taksanami: stosowanie docetakselu (DOC) – standard pierwszej linii CTH lub kabazytakselu (KAB).
- Inhibitory PARP: takie jak olaparyb, niraparyb wykorzystywane u pacjentów z określonymi mutacjami genetycznymi.
- Radioizotop Ra-223: stosowany w przypadku przerzutów do kości.
- Sipuleucel-T: immunoterapia aktywująca układ odpornościowy do walki z nowotworem [2].

Do nowych terapii, które w ostatnim czasie uzyskały rejestrację na terenie Unii Europejskiej należy lutetu-177 wipiwotyd-tetraksetan (¹⁷⁷Lu-PSMA-617), będący radiologandem, który może być wykorzystany w terapii mCRPC u pacjentów ze stwierdzoną obecnością PSMA w komórkach rakowych [32].

Terapia radiofarmaceutyczna

Zastosowanie badania PSMA PET w diagnostyce raka gruczołu krokowego z wykorzystaniem radioznaczników umożliwiło opracowanie terapii, w której znacznik diagnostyczny został zastąpiony znacznikiem terapeutycznym. Radiofarmaceutyki terapeutyczne, powiązane z ligandem drobnocząsteczkowym wiążącym się z PSMA, wykazują wysokie powinowactwo do tego białka, którego ekspresja jest charakterystyczna dla komórek nowotworowych prostaty [2].

Po związaniu z komórką nowotworową radioizotop emituje promieniowanie jonizujące, prowadzące do uszkodzenia DNA komórek nowotworowych i ich śmierci. W terapii stosuje się różne radionuklidy, które różnią się właściwościami emisyjnymi w tym cząstki β – np. lutet-177 (^{177}Lu), oraz cząstki α – np. aktyn-225 (^{225}Ac), rad-223 (^{223}Ra) [2].

^{177}Lu stał się preferowanym radionuklidem ze względu na:

- Optymalne właściwości terapeutyczne – korzystną energię cząstek β umożliwiającą skuteczne niszczenie nowotworu przy minimalnym uszkodzeniu zdrowych tkanek,
- Krótką ścieżkę penetracji cząstek β (0,05–0,08 mm), co ogranicza toksyczność,
- Dobre właściwości obrazowe (zakres energii 100–200 keV),
- Dogodny czas półtrwania (6,6 dnia), umożliwiający efektywną terapię [2].

Ze względu na te właściwości ^{177}Lu -PSMA-617 pełni funkcję teranostyczną, co oznacza, że może być wykorzystywany zarówno w diagnostyce, jak i terapii raka gruczołu krokowego.

Warto zauważyć, że terapia radiofarmaceutyczna z wykorzystaniem ligandów celujących w PSMA ma długą historię, początkowo opierającą się na syntezie radioznaczników w lokalnych laboratoriach badawczych. W początkowych fazach terapii z wykorzystaniem ^{177}Lu -PSMA-617, radioznacznik był syntetyzowany w lokalnych laboratoriach, głównie w Niemczech, gdzie przeprowadzano badania kliniczne oceniające jego skuteczność i bezpieczeństwo. W 2015 roku, z inicjatywy Niemieckiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, rozpoczęto retrospektywną analizę wieloośrodkową, obejmującą 145 pacjentów z mCRPC leczonych ^{177}Lu -PSMA-617 w 12 ośrodkach terapeutycznych między lutym 2014 a lipcem 2015. Badanie to wykazało obiecujące wyniki w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności tej terapii [33]. Obecnie, dzięki postępom w badaniach klinicznych i procesach regulacyjnych, ^{177}Lu -PSMA-617 jest zarejestrowanym produktem leczniczym o nazwie Pluvicto, dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej w grudniu 2022 roku [32].

Leczenie podtrzymujące i opieka paliatywna (BSC, best supportive care)

W końcowych stadiach choroby, gdy wyczerpane zostają opcje leczenia systemowego, pacjenci przechodzą na terapię objawową (bez intencji przedłużenia życia):

- kontrola bólu (opioidy, radioterapia paliatywna),
- leczenie powikłań kostnych,
- wsparcie żywieniowe i psychologiczne,

- opieka paliatywna i hospicyjna [2].

3. Analiza wytycznych

W celu określenia aktualnych zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu CRPC zidentyfikowano 1 opracowanie polskie oraz 12 zagranicznych. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla CRPC

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego	2023	[13]
Wytyczne zagraniczne – postępowanie w mCRPC			
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego	2025	[34]
European Association of Urology i inne towarzystwa (EAU / EANM / ESTRO / ESUR - ISUP / SIOG)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego	2024	[2]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania w PC, w tym wytyczne dla poszczególnych terapii	2016-2024	[35–42]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego	2020 (aktualizacja 2023)	[43, 44]
American Urological Association / Society of Urologic Oncology (AUA/SUO)	Zalecenia postępowania w zaawansowanym raku gruczołu krokowego	2023	[45]
Canadian Urological Association / Canadian Uro Oncology Group (CUA / CUOG)	Zalecenia dotyczące postępowania w CRPC	2022	[46]
Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)	Konsensus dotyczący postępowania w zaawansowanym raku gruczołu krokowego	2022	[47]
Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zaawansowanym raku gruczołu krokowego	2021	[48]
Wytyczne zagraniczne – stosowanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617			
European Association of Nuclear Medicine (EANM)	Konsensus dot. obrazowania molekularnego i teranostyka raku gruczołu krokowego – zagadnienia nieuwjęte we wcześniejszych opracowaniach	2024	[49]
Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)	Konsensus dotyczący stosowania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	2023	[50]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
European Association of Nuclear Medicine / Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EANM/SNMMI)	Zalecenia dotyczące stosowania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-RLT	2023	[51]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące terapii systemowej z zastosowaniem ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (tzw. szybka rekomendacja)	2023	[52]

3.1. Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z mCRPC

WYTYCZNE POLSKIE

W 2023 r. zaktualizowano polskie wytyczne PTOK i PTU w zakresie postępowania terapeutycznego w raku gruczołu krokowego. Zgodnie z zapisami wytycznych podjęcie decyzji o zmianie sposobu leczenia pacjenta rekomendowane jest już w momencie stwierdzenia pierwszych objawów wskazujących na progresję nowotworu, najlepiej zanim wystąpią poważne objawy, które mogą zawęzić wybór potencjalnych opcji terapeutycznych (*poziom jakości dowodów naukowych IV, kategoria rekomendacji B*).

U pacjentów z mCRPC, leczonych uprzednio DOC ale nieleczonych dotychczas nowoczesnymi lekami hormonalnymi (tj. octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid) w przypadku niepowodzenia CTH opartej na DOC, należy rozpocząć terapię octanem abirateronu lub enzalutamidem (*poziom jakości dowodów naukowych I, kategoria rekomendacji A*).

Jeżeli pacjent z mCRPC ma przerzuty do kości, a CTH oparta na DOC była niewskazana lub nieskuteczna, zalecany jest Ra-223 (*poziom jakości dowodów naukowych I, kategoria rekomendacji A*). Terapia skojarzona Ra-223 + nowoczesne leki hormonalne jest niewskazana z powodu braku korzyści klinicznych i wysokiego ryzyka wystąpienia złamań kości (*poziom jakości dowodów naukowych II, kategoria rekomendacji B*).

U pacjentów z mCRPC, w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii DOC i nowoczesnymi lekami hormonalnymi (tj. octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid), wskazany jest KAB (*poziom jakości dowodów naukowych I, kategoria rekomendacji A*). Preferowane jest stosowanie KAB w dawce 20 mg/m², ze względu na porównywalną skuteczność w zakresie wydłużenia OS oraz niższą toksyczność w porównaniu z dawką 25 mg/m² (*poziom jakości dowodów naukowych II, kategoria rekomendacji B*).

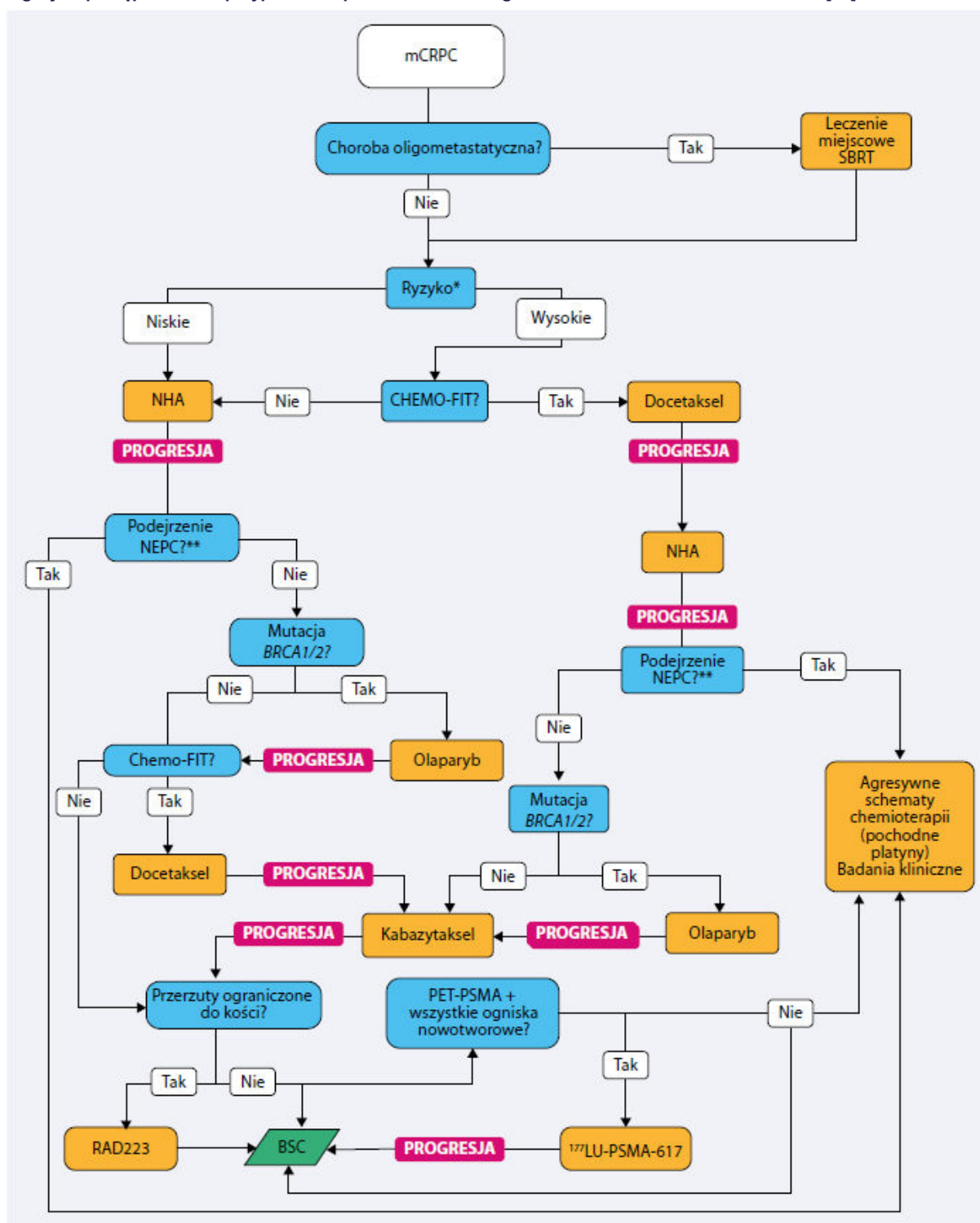
Terapia pacjentów z mCRPC po niepowodzeniu uprzedniej terapii nowoczesnymi lekami hormonalnymi, gdy potwierdzono mutacje BRCA1 lub BRCA2 w tkance nowotworowej, powinna obejmować olaparyb (*poziom jakości dowodów naukowych I, kategoria rekomendacji A*).

Jeśli u pacjenta z mCRPC wcześniejsza terapia DOC i nowoczesnymi lekami hormonalnymi nie przyniosła oczekiwanych efektów oraz stwierdzono odróżnicowanie neuroendokryne w oparciu o wykładniki kliniczne lub wynik biopsji, wskazana jest CTH oparta na pochodnych platyny (*poziom jakości dowodów naukowych III, kategoria rekomendacji B*).

Celowana terapia radioizotopowa z wykorzystaniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 może być stosowana w przypadku potwierdzenia ekspresji PSMA u pacjentów z mCRPC po wyczerpaniu standardowych opcji leczenia systemowego (lekami hormonalnymi i CTH) (Rysunek 2).

Rysunek 2.

Algorytm postępowania w przypadku rozpoznania mCRPC zgodnie z zaleceniami PTOK i PTU 2023 [13]



NEPC (ang. *neuroendocrine prostate cancer*) — neuroendokrynnny rak gruczołu krokowego; NHA (ang. *novel hormonal agents*) — nowoczesne leki hormonalne (octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid); SBRT (ang. *stereotactic body radiotherapy*) — radioterapia stereotaktyczna.

*Ryzyko – określane w zależności od przerzutów do wątroby, wystąpienia oporności na kastrację w ciągu 12 mies. od rozpoczęcia przyjmowania ADT, lub obecność co najmniej 4 czynników spośród: podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, stan sprawności wg ECOG równy 2, obecność przerzutów narządowych, hipalbuminemia, podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia przyjmowania ADT.

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

Kategoria rekomendacji: A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C – wskazania określone indywidualnie.

WYTYCZNE ZAGRANICZNE

U pacjentów z mCRPC, u których nastąpiła progresja po leczeniu DOC większość wytycznych zaleca leczenie KAB, abirateronem lub enzalutamidem (NCCN 2025, CUA/CUAG 2022, EAU 2024, AUA 2023, SEOM 2021, ESMO 2023).

U pacjentów leczonych wcześniej DOC i ARPI, jako preferowane, zalecane jest leczenie KAB (NCCN 2025, EAU 2024, CUA/CUOG 2022, SEOM 2021). Niekiedy rozważyć można powtórne leczenie DOC pod warunkiem, że chory odpowiadał na leczenie DOC stosowanym we wcześniejszej linii (NCCN 2025, CUA/CUOG 2022). U pacjentów z przerzutami PSMA-dodatnimi najnowsze wytyczne zalecają leczenie z zastosowaniem radioligandu – ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (NCCN 2025, EAU 2024, ASCO 2023, CUA/CUOG 2022, APCCC 2022, AUA 2023, ESMO 2023). Do innych wymienionych w dokumencie terapii, które mogą być rozważone w zależności od indywidualnych cech chorego należą:

- Ra-223 – u pacjentów z objawowymi przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych (NCCN 2025, CUA/CUOG 2022, EAU 2024, ESMO 2023, SEOM 2021, AUA 2023);
- KAB/karboplatyna (NCCN 2025);
- mitoksantron – leczenie paliatywne u pacjentów nietolerujących innych terapii (NCCN 2025, CUA/CUOG 2022);
- inhibitory PARP (olaparyb, w niektórych wytycznych też rucaparyb) – u pacjentów z mutacją genów naprawy rekombinacji homologicznej z progresją po leczeniu nowymi lekami hormonalnymi (NCCN 2025, CUA/CUOG 2022, EAU 2024, SEOM 2021, ESMO 2023, AUA 2023, APCCC 2022);
- pembrolizumab – dla pacjentów z mutacjami MSI-H, dMMR lub TMB $\geq$ 10 mut/Mb (NCCN 2025, AUA 2023);
- Sipuleucel-T – u pacjentów bezobjawowych, z minimalnymi objawami (NCCN 2025, EAU 2024, AUA 2023).

Szczegółowe zalecenia dotyczące terapii systemowej mCRPC zaprezentowane w najnowszych wytycznych (NCCN 2025) przedstawiono w tabeli (Tabela 9).

Tabela 9.
Zalecenia NCCN 2025 dotyczące terapii systemowej mCRPC [34]

Wcześniejsze leczenie	Opcje preferowane	Zalecane w określonych okolicznościach	Inne rekomendowane
Nieleczeni DOC (-) / nieleczeni ARPI (-)	• Abirateron (kat. 1) • DOC (kat. 1) • Enzalutamid (kat. 1)	• Ra-223 – objawowe przerzuty do kości (kat.1) • sipuleucel-T (kat. 1)	• Inna drugorzędowa terapia hormonalna
Leczeni DOC (+) / nieleczeni ARPI (-)	• Abirateron (kat. 1) • Kabazytaksel • Enzalutamid (kat. 1)	• Kabazytaksel/karboplatyna • Mitoksantron – leczenie paliatywne objawowych pacjentów którzy nie tolerują innej terapii • Ra-223 – objawowe przerzuty do kości (kat.1) • Sipuleucel-T	• Inna drugorzędowa terapia hormonalna

Wcześniejsze leczenie	Opcje preferowane	Zalecane w określonych okolicznościach	Inne rekomendowane
Nieleczeni DOC (-) / leczeni ARPI (+)	• DOC (kat. 1)	• Kabazytaksel/karboplatyna • Olaparyb – HRRm (kat. 1) • Ra-223 – objawowe przerzuty do kości (kat. 1) • Rucaparyb – mutacja BRCA • Sipuleucel-T	• Abirateron • Abirateron + deksametazon • Enzalutamid • Inna drugorzędowa terapia hormonalna
Leczeni DOC (+) / leczeni ARPI (+)	• Kabazytaksel (kat. 2B^a / kat. 1^b) • Powtórne leczenie DOC (kat. 2B^a)	• ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 – przerzuty PSMA-dodatnie (kat. 1) • Kabazytaksel/karboplatyna • Mitoksantron – leczenie paliatywne • Olaparyb – HRRm (kat. 1) • Pembrolizumab – MSI-H, dMMR lub TMB ≥10 mut/Mb • Ra-223 – objawowe przerzuty do kości (kat. 1) • Rucaparyb – mutacja BRCA	• Abirateron • Enzalutamid • Inna drugorzędowa terapia hormonalna

HRRm – mutacje genów naprawy rekombinacji homologicznej; MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna; dMMR – upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów; TMB – obciążenie mutacyjne guza;
a) w przypadku pacjentów z przerzutami trzewnymi; b) w przypadku pacjentów bez przerzutów trzewnych

U pacjentów z mCPRP ponadto zaleca się stosowanie najlepszej terapii wspomagającej w zależności od indywidualnych objawów chorego. Należy rozważyć farmakologiczną prewencję powikłań kostnych, np. bifosfonianami, denosumabem. W prewencji złamań można zalecić suplementację wit. D lub wapnia. W przypadku bólu związanego z przerzutami kostnymi można zastosować radioterapię oraz środki przeciwbólowe. W przypadku wystąpienia ucisku na rdzeń kręgowy zaleca się terapię kortykosteroidami w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym i radioterapią (lub samą radioterapią).

Podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono w tabeli (Tabela 10).

Tabela 10.
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia mCRPC

Rodzaj terapii	Substancja	PTOK i PTU 2023 [13]	NCCN 2025 ^a [34]	EAU / EANM / ESTRO / ESUR - ISUP / SIOG 2024 [2]	NICE [35–42]	ESMO 2023 [43, 44]	AUA 2023 [45]	CUA/CUOG 2022 [46]	SEOM 2021 [48]
Chemioterapia (CTH)	Docetaksel	✓	✓✓	✓	✓	✓	✓✓	✓	✓
	Kabazytaksel	✓	✓✓	✓	✓	✓	✓✓*	✓	✓
	+Karboplatyna	–	✓*	–	–	–	–	–	–
	Mitoksantron	–	✓*	–	–	–	–	–	–
Nowe leki hormonalne	Abirateron	✓	✓	✓	✓	✓	✓✓	✓	✓
	Enzalutamid	✓	✓	✓	✓	✓	✓✓	✓	✓
Radiofarmaceutyki	Rad-223	✓*	✓*	✓	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*
	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	✓*	✓✓*	✓*	X ^b	✓	✓*	✓*	–
Immunoterapia	Sipuleucel-T	–	–	✓*	–	–	✓*	–	–
	Pembrolizumab	✓*	✓*	–	–	–	✓*	–	✓*
Inne leki celowane	Olaparyb	✓*	✓*	✓*	✓*	–	✓*	–	✓*
	Rucaparyb	–	✓*	–	–	–	✓*	–	–

✓✓ - opcja preferowana; ✓ - opcja zalecana; ✓ - inne zalecenia; ✓* - wyłącznie dla wybranych pacjentów X - rekomendacja negatywna; W tabeli pominięto wytyczne APCCC 2022 ze względu na brak możliwości tabelaryzacji wyników/zaleceń

a) Przedstawiono zalecenia dla populacji pacjentów po wcześniejszej terapii DOC i ARPI; b) brak kosztowej-efektywności

3.2. Zalecenia dotyczące ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia ocenianą interwencją przedstawiono w 11 dokumentach (Tabela 11).

We wszystkich opracowaniach wskazuje się, że terapia radioligandem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 może być stosowana u pacjentów z mCRPC, u których nastąpiła progresja po wcześniejszej terapii co najmniej jedną linią chemoterapii taksanami i ARPI, w tym u pacjentów którzy nie kwalifikują się lub odmawiają przyjęcia kolejnej linii CTH opartej na taksanach.

Terapia przeznaczona jest dla chorych ze zmianami przerzutowymi PSMA-dodatnimi, uwidocznionymi w badaniu PSMA PET (preferowanie z zastosowaniem znaczników diagnostycznych 68Ga lub 18F) po weryfikacji obecności zmian PSMA-ujemnych w badaniu MRI, TK lub scyntygrafii. W odniesieniu do pacjentów z tzw. zmianami niemych (czyli PSMA-ujemnych w obrazowaniu), rekomendacje są niejednolite, jednak w większości najnowszych opracowań wskazuje się że zmiany nieme są dopuszczalne, jednak nie mogą dominować nad zmianami PSMA-dodatnimi.

Zalecany schemat terapeutyczny obejmuje 4–6 cykli leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, podawanego dożylnie, o aktywności 7,4 GBq w odstępach 6-tygodniowych.

W opracowaniach tematycznych wskazuje się też na względne przeciwwskazania do włączenia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oraz szczegółowo omawia się warunki podania i prowadzenia terapii. Wskazuje się przy tym, że terapia może być prowadzona ambulatoryjnie.

Tabela 11.
Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Wytyczne	Miejsce w ścieżce terapeutycznej	Zalecany schemat leczenia	Siła zaleceń
NCCN 2025 [34]	Pacjenci z mCRPC leczeni uprzednio DOC i nowymi lekami hormonalnymi z ≥ 1 zmianą PSMA-dodatnią bez dominujących zmian PSMA-ujemnych	200 mCi (7,4 GBq) i.v., w odstępach 6-tygodniowych do maksymalnie 6 cykli leczenia	Kategoria 1
ASCO 2022 [52]	Pacjenci z mCRPC z PSMA-dodatnim wynikiem PET/CT z progresją choroby po 1 linii leczenia ARPI i ≥ 1 linii leczenia chemioterapią	i.v. w odstępach 6-tygodniowych przez 4–6 cykli	<u>Jakość dowodów:</u> umiarkowana <u>Siła zaleceń:</u> silna
APCCC 2022 [47]	Pacjenci z mCRPC z PSMA-dodatnim wynikiem PET/CT z progresją choroby po 1 linii leczenia ARPI i ≥ 1 linii leczenia chemioterapią	bd	Konsensus
	U pacjentów z objawowymi przerzutami do kości i przy braku znaczących przerzutów do tkanek miękkich w pierwszej kolejności należy rozważyć podanie Rad-223 a leczenie ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 pozostawić na kolejną linię		
	Dane kliniczne wskazują na możliwość podania ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 po Rad-223; nie jest znane bezpieczeństwo odwrotnej sekwencji		

Wytyczne	Miejsce w ścieżce terapeutycznej	Zalecany schemat leczenia	Siła zaleceń
	Nie osiągnięto konsensusu dotyczącego pozycjonowania KAB względem ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 jako preferowanych terapii po niepowodzeniu DOC i ARPI		-
EAU 2024 [2]	Pacjenci z leczonym uprzednio mCRPC z ≥ 1 zmianą przerzutową z wysoką ekspresją PSMA (powyżej wychwytu w wątrobie) w badaniu obrazowym z radioizotopem PSMA PET/CT	bd	Silna
CUA / CUOG 2022 [46]	Pacjenci z mCRPC ze zmianami przerzutowymi z ekspresją PSMA, z progresją choroby po ≥ 1 linii leczenia chemioterapią taksanami i ARPI	Maksymalnie 6 cykli	Silna, poziom 1
AUA 2023 [45]	Pacjenci z progresją mCRPC leczeni uprzednio DOC i ARPI, z PSMA-dodatnim wynikiem PET	bd	Silna, poziom B
ESMO 2023 [43, 44]	Pacjenci z mCRPC z PSMA-dodatnim wynikiem PET, bez zmian PSMA-ujemnych	bd	I, A
SNMMI 2023 [50]	Pacjenci z mCRPC, PSMA-dodatni, po ≥ 1 cyklu chemioterapii opartej na taksanach i ≥ 1 linii ARPI. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali Rad-223 są kandydatami do terapii ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617.	bd	Zastosowanie procedury jest właściwe i powszechnie akceptowalne
EANM/SNMMI 2023 [51]	Pacjenci z mCRPC, PSMA-dodatni, z progresją choroby po zastosowaniu ≥ 1 nowego leku osi androgenowej (np. enzalutamid lub abirateron) oraz ≥ 1 schematu CTH opartego na taksanach, którzy nie kwalifikują się lub nie wyrażają zgody na podanie kolejnego schematu CTH opartego na taksanach	200 mCi (7,4 GBq) i.v. na cykl w odstępie 6 tyg., maksymalnie 6 cykli	Mocne zalecenie
	Pacjenci z mCRPC, PSMA-dodatni, z progresją choroby po zastosowaniu ≥ 1 nowego leku osi androgenowej i docetakselu, ale którzy byliby nadal możliwymi kandydatami do otrzymania kabazytakselu		Mocne zalecenie
	Pacjenci z mCRPC, PSMA-dodatni, nieleczeni taksanami, u których nastąpiła progresja po podaniu ≥ 1 nowego leku osi androgenowej.		Umiarkowane silne zalecenia
EANM 2024 [49]	Możliwe jest ponowne leczenie pacjentów ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617, u których doszło do nawrotu choroby – warunkiem jest dobra odpowiedź na pierwsze 6 cykli tj. PFS ≥ 6 mies.	6 cykli, a następnie ponowne 4-6 cykli u pacjentów z nawrotem choroby	Konsensus – zgoda
	W przypadku obecności wyłącznie przerzutów do kości preferowaną opcją jest terapia Rad-223		Konsensus – zgoda
	Terapia ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 powinna być możliwa wyłącznie u pacjentów przeleczonych KAB		Konsensus – brak zgody
	Kandydatami do terapii ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 są pacjenci z mCRPC z masywnymi przerzutami do kości z zajęciem szpiku, ale poprawną aktywnością szpiku kostnego.		Konsensus – zgoda
	Pacjenci z przerzutami do mózgu są kandydatami do terapii ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617		Konsensus – zgoda

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. w Polsce leczenie CRPC finansowane jest ze środków publicznych w ramach:

- programu lekowego B.56: Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61),
- katalogu chemioterapii (kat. C),
- katalogu otwartego (kat. A) [53].

Dodatkowo, u pacjentów z CRPC i przerzutami do kości możliwe jest stosowanie denosumabu w ramach programu lekowego B.134: Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości (ICD-10: C18, C19, C20, C34, C50, **C61**, C64, C67, C79.5, C90.0) [53].

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

W Polsce w ramach programu lekowego B.56 obecnie refundowane są:

- apalutamid,
- darolutamid,
- enzalutamid,
- olaparyb,
- niraparyb + octan abirateronu,
- talazoparyb [53].

Leczenie w ramach PrL obejmuje pacjentów z wrażliwym na kastrację PC z przerzutami, CRPC bez przerzutów (nmCRPC) oraz mCRPC. W przypadku chorych z mCRPC finansowaniem objęte są następujące leki (Tabela 12):

- enzalutamid – przed lub po zastosowaniu DOC,
- olaparyb – u chorych z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, z progresją choroby podczas leczenia lekiem hormonalnym nowej generacji (możliwe wcześniejsze leczenie DOC lub KAB przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii),

- niraparyb + octan abirateronu – u chorych z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*, u których zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie,
- talazoparyb + enzalutamid – u dorosłych pacjentów z mutacjami w genach HRR (*BRCA2*, *ATM*, *CDK12*, *CHECK2*, *BRCA1*, *PALB2*, *RAD51C*), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana [53].

Tabela 12.
Leki finansowane w ramach PrL B.56 we wskazaniu mCRPC [53, 54]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją w mCRPC	Kategoria dostępności	Odpłatność
Enzalutamid	Xtandi	Rp	Bezpłatnie
Olaparyb	Lynparza	Rpz	Bezpłatnie
Niraparyb + abirateron	Akeega	Rpz	Bezpłatnie
Talazoparyb + enzalutamid	Talzenna	Rpz	Bezpłatnie

Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

Liczba pacjentów leczona w programie lekowym

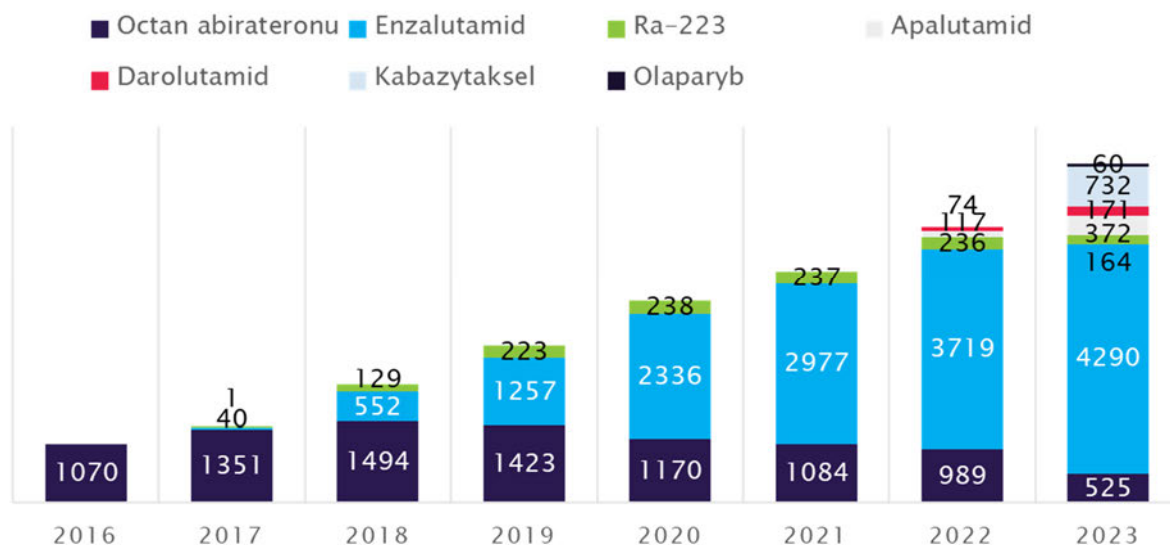
Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów leczonych w ramach PrL B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego” w 2023 r. wynosiła 5972 (Tabela 13). Najwięcej chorych otrzymywało enzalutamid – 4290 (Wykres 2, Wykres 3) [55, 56].

Tabela 13.
Liczba osób leczonych w ramach PrL B.56 z podziałem na substancje aktywne [56]

Substancja	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Octan abirateronu	1070	1351	1494	1423	1170	1084	989	525
Enzalutamid	x	40	552	1257	2336	2977	3719	4290
Ra-223	x	1	129	223	238	237	236	164
Apalutamid	x	x	x	x	x	x	117	372
Darolutamid	x	x	x	x	x	x	74	171
Kabazytaksel	x	x	x	x	x	x	x	732
Olaparyb	x	x	x	x	x	x	x	60

Wykres 2.

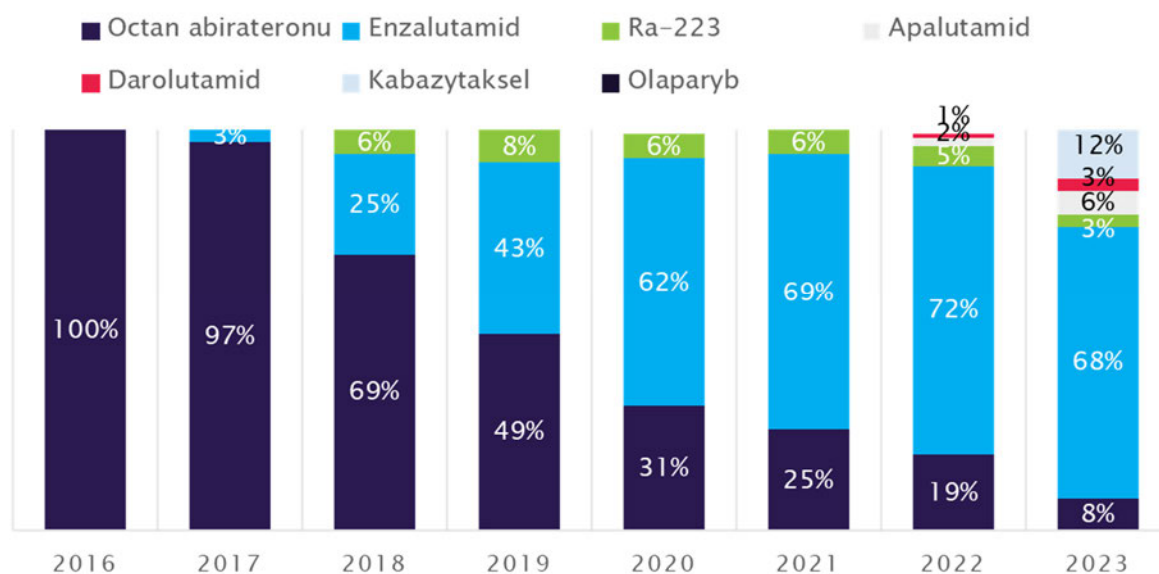
Liczba osób leczonych w ramach PrL B.56 w latach 2016–2023



Źródło: opracowanie własne na podstawie danych [56].

Wykres 3.

Udział procentowy substancji w PrL B.56 w latach 2016–2023



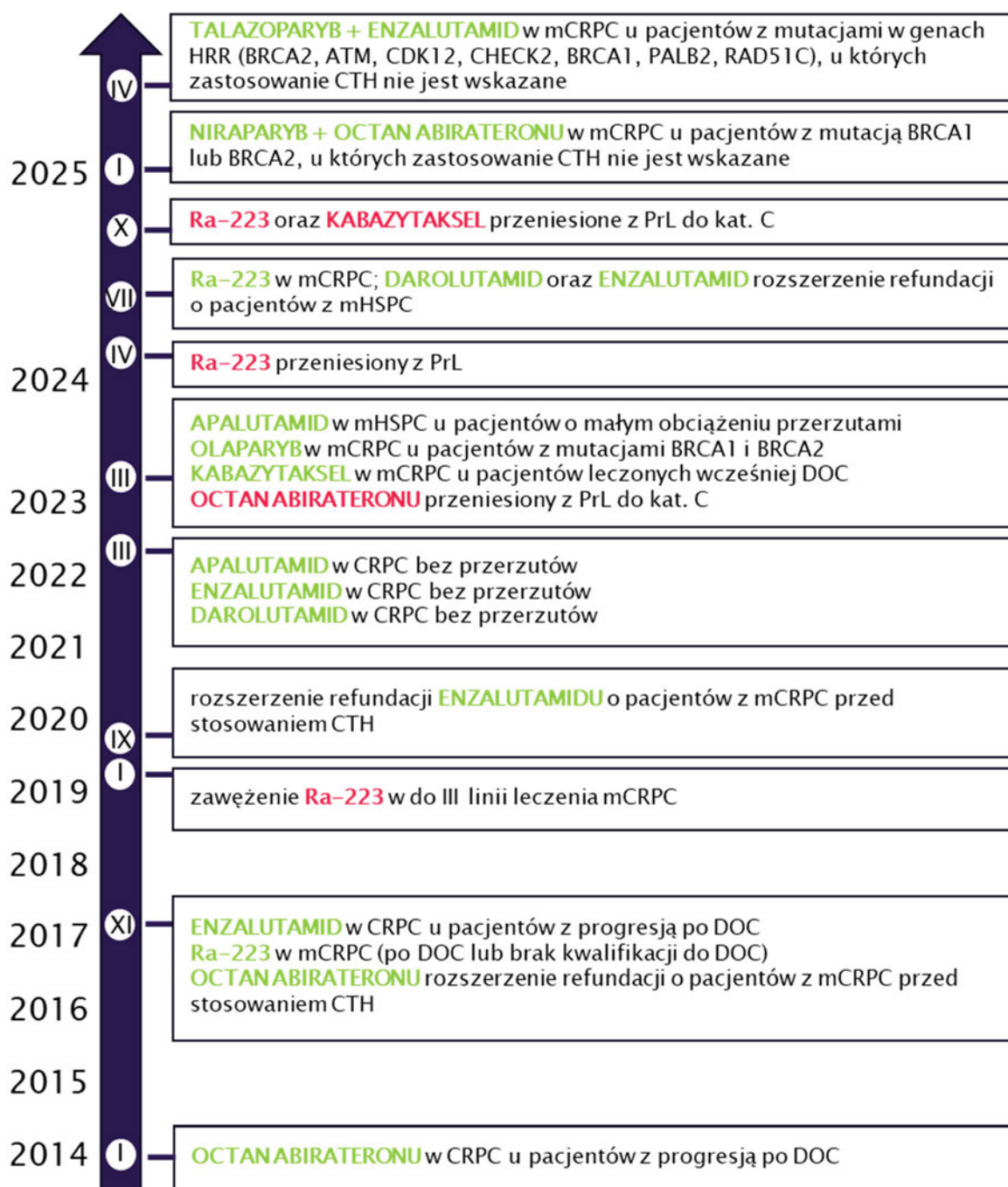
Źródło: opracowanie własne na podstawie danych [56].

Dynamiczny wzrost liczby pacjentów leczonych w ramach PrL wynikał z licznych zmian w obrębie kryteriów włączenia, które następowały w kolejnych latach (Rysunek 3).

Program lekowy B.56 został utworzony w styczniu 2014 roku. Początkowo refundacja obejmowała wyłącznie abirateron u pacjentów z CRPC z progresją po leczeniu DOC. Pierwsze zmiany w programie wprowadzono w listopadzie 2017 roku, obejmując refundację: Ra-223 u pacjentów z mCRPC (po DOC lub z brakiem kwalifikacji do DOC), enzalutamid w CRPC u pacjentów z progresją po DOC oraz dopuszczając stosowanie abirateronu również u pacjentów z mCRPC przed stosowaniem chemioterapii. W 2019 roku nastąpiły dwie kolejne zmiany w PrL – ograniczono wskazanie refundacyjne dla Ra-223 do III linii leczenia mCRPC, jednocześnie rozszerzono kryteria

kwalifikacji dla enzalutamidu, umożliwiając jego finansowanie u pacjentów z mCRPC przed stosowaniem chemioterapii. W marcu 2022 roku refundacją objęta została populacja z CRPC bez przerzutów, której umożliwiono leczenie apalutamidem, enzalutamidem oraz darolutamidem. W marcu 2023 r. octan abirateronu został przeniesiony z programu do katalogu chemioterapii, natomiast do programu został włączony kabazytaksel (w mCRPC u pacjentów leczonych wcześniej DOC) oraz olaparyb (w mCRPC u pacjentów z mutacją *BRCA1* i *BRCA2*). Ponadto umożliwiono również terapię apalutamidem chorych z hormonowrażliwym PC z małym obciążeniem przerzutami (ang. *low volume disease*). W 2024 roku chorzy z mHSPC otrzymali dostęp do leczenia enzalutamidem oraz darolutamidem, natomiast Ra-223 i kabazytaksel zostały przeniesione z programu do katalogu chemioterapii. Od początku 2025 roku u pacjentów z mCRPC z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*, u których zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie istnieje możliwość zastosowania niraparybu wraz z octanem abirateronu. Od kwietnia 2025 roku u chorych z mCRPC z mutacjami w genach HRR (*BRCA2*, *ATM*, *CDK12*, *CHECK2*, *BRCA1*, *PALB2*, *RAD51C*), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, dostępna jest terapia talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem.

Rysunek 3.
Zmiany w PrL B.56 na przestrzeni lat



PROGRAM LEKOWY B.134: ZAPOBIEGANIE POWIKŁANIOM KOSTNYM U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM PROCESEM NOWOTWOROWYM OBEJMUJĄCYM KOŚCI Z ZASTOSOWANIEM DENOSUMABU (ICD-10: C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)

Program lekowy B.134. obowiązuje od lipca 2022 roku i dotyczy zastosowania denosumabu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości w przebiegu:

- C18: nowotworu złośliwego jelita grubego,

- C19: nowotworu złośliwego zgięcia esiczo-odbytniczego,
- C20: nowotworu złośliwego odbytnicy,
- C34: nowotworu złośliwego oskrzela i płuca,
- C50: nowotworu złośliwego piersi,
- C61: nowotworu złośliwego gruczołu krokowego,
- C64: nowotworu złośliwego nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej,
- C67: nowotworu złośliwego pęcherza moczowego,
- C79.5: wtórnego nowotworu złośliwego kości i szpiku kostnego,
- C90.0: szpiczaka mnogiego [53].

Jednym z wielu wskazań do stosowania denosumabu (produkt leczniczy Xgeva Tabela 14), jest nowotwór złośliwy gruczołu krokowego, w IV stopniu zaawansowania, z potwierdzoną w badaniu obrazowym obecnością ≥ 1 zmiany przerzutowej do kości. Zastosowanie denosumabu jest ograniczone do przypadków nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów [53].

Tabela 14.
Lek finansowany w ramach PrL B.134 [53, 54]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją w mCRPC	Kategoria dostępności	Odpłatność
Denosumab	Xgeva	Rpz	Bezpłatnie

Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

LEKI REFUNDOWANE WE WSKAZANIU PC W RAMACH KATALOGU CHEMIOTERAPII ORAZ KATALOGU OTWARTEGO

W ramach katalogu chemioterapii (kat. C) we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C61 aktualnie finansowanych jest 15 substancji (Tabela 15), należą do nich:

- bikalutamid,
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- cyklofosamid,
- dakarbazyna,
- docetaksel,
- doksorubicyna,
- etopozyd,
- gemcytabina,
- ifosfamid,
- winkrystyna,
- winorelbina,
- abirateron i octan abirateronu,
- Rad-223,
- kabazytaksel [53].

Abirateron i octan abirateronu od marca 2023 r. finansowane są w ramach kat. C (zał. C.87 a i b) u pacjentów z PC w następujących wskazaniach:

- w ramach zał. C.87 a:
 - leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanyh hormonowrażliwym PC wysokiego ryzyka z przerzutami, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej; wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona ≥ 8 , obecność ≥ 3 przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych), leczenie należy rozpocząć najpóźniej po trzech miesiącach od wdrożenia deprywacji androgenowej;
albo
 - leczenie bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów z mCRPC, po niepowodzeniu deprywacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie,
albo
 - leczenie dorosłych pacjentów mCRPC, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o DOC,
- w ramach zał. C.87 b:
 - leczenia dorosłych pacjentów z wrażliwym na kastrację PC z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w połączeniu z deprywacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o DOC,
albo
 - leczenia dorosłych pacjentów z CRPC bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.),
 - leczenia dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej przez maksymalnie 2 lata, z grupy wysokiego ryzyka po radioterapii radykalnej, u których zdiagnozowano: obecność przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/+/-) lub nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych (cecha N/-/-) i przynajmniej 2 z 3 czynników: cecha T3-4, wskaźnik Gleasona 8-10, stężenie PSA równe lub większe niż 40 ng/ml. [53].

Rad-223 od października 2024 r. finansowany jest w ramach kat. C (zał. C.98) u pacjentów z mCRPC po spełnieniu następujących warunków:

- W leczeniu pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania.
- Potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności przynajmniej 6 przerzutów w kościach (w szczególnych przypadkach włączenie leczenia może dotyczyć chorych z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania po ocenie stanu układu kostnego (scyntygrafia i pomiar gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań).

- Nieobecność przerzutów w narządach wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów w węzłach chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej.
- Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie, jednak nie dłużej niż 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni

Podobnie, warunki leczenia określono dla terapii KAB – również dostępnej w kat. C (zał. C.97). Lek dostępny jest dla pacjentów z mCRPC w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych leczonych wcześniej docetakselem. Czas od zakończenia chemioterapii z udziałem docetakselu powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie. Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

Do leków ujętych w katalogu otwartym (kat. A), stosowanych zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem należą:

- flutamid w nowotworach złośliwych,
- degareliks – w zaawansowanym hormonozależnym raku gruczołu krokowego,
- agoniści/analogi GnRH – goserelina, leuprolina, tryptorelina w nowotworach złośliwych w PC [53].

Ponadto refundacją objęte są inne leki i procedury, które mogą być zastosowane u pacjentów z PC w ramach najlepszej terapii wspomagającej (BSC), w tym:

- w ramach kat. A:
 - deksametazon – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją, tj. w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji;
 - prednizolon – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach;
 - prednizon – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach i w nowotworach złośliwych;
 - leczenie przeciwbólowe (opiodowe leki przeciwbólowe) – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach i w nowotworach złośliwych;
 - bisfosfoniany (kwas zoledronowy) – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
- w zakresie świadczeń opieki zdrowotnej (Zarządzenie Nr 6/2025/DSOZ):
 - radioterapia.

Tabela 15.

Leki ujęte w katalogu chemioterapii oraz w katalogu otwartym we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C61 [53, 54]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją w PC	Kat. Dost.	Odpłatność
Leki finansowane w ramach kat. C			
Bikalutamid	Bicalutamide Accord, Binabic 150 mg, Binabic 50 mg	Rp	Bezpłatnie
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord	Lz	Bezpłatnie
	Carboplatin-Ebewe	Rp	Bezpłatnie

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją w PC	Kat. Dost.	Odpłatność
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord	Rp	Bezpłatnie
Cyklofosfamid	Endoxan (tabletki), Endoxan (proszek do sporządzania roztw.)	Rp	Bezpłatnie
	Cyclophosphamide Sandoz (proszek do sporządzania roztw.)	Lz	Bezpłatnie
Dakarbazyne	Detimedac	Rp	Bezpłatnie
Docetaksel	Docetaxel Ebewe	Rp	Bezpłatnie
	Docetaxel Accord	Rpz	Bezpłatnie
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	Lz	Bezpłatnie
	Doxorubicin-Ebewe	Rp	Bezpłatnie
Etopozyd	Etopozyd Accord	Lz	Bezpłatnie
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord, Gemsol	Lz	Bezpłatnie
Ifosfamid	Holoxan	Lz	Bezpłatnie
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	Bezpłatnie
Winorelbina	Navelbine (kaps. Miękkie), Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, Vinorelbine medac	Rp	Bezpłatnie
Octan abirateronu	Abiral, Abiraterone Accord, Abiraterone G.L Pharma, Abiraterone Glenmark, Abiraterone Krka, Abiraterone Pharmascience, Abiraterone Sandoz, Abiraterone STADA, Abiraterone Vipham, Grumabix	Rp	Bezpłatnie
Inne			
Flutamid	Apo-Flutam	Rp	Bezpłatnie do limitu, bezpłatne Senior
Degarelik	Firmagon	Rp	Ryczałt, bezpłatnie Senior
Goserelina	Reseligo, Xanderla, Xanderla LA, Zoladex, Zoladex LA	Rp	Ryczałt, bezpłatnie Senior
Leuprorelina	Eligard 22,5 mg, Eligard 45 mg, Librexa	Rp	Ryczałt, bezpłatnie Senior
Tryptorelina	Diphereline SR 11,25 mg, Diphereline SR 3,75	Rp	Ryczałt, bezpłatnie Senior
Deksametazon	Demezon, Dexamethasone Krka, Dexamethasone Zentiva, Pabi-Dexamethason	Rp	Ryczałt, bezpłatnie Senior
Prednizolon	Enocortolon, Predasol	Rp	Ryczałt, bezpłatnie Senior
Prednizon	Encorton, Esotkaleno, Medoxa	Rp	Bezpłatnie do limitu*, bezpłatnie Senior
Kwas zoledronowy	Osporil, Zerlinda, Zoledronic Acid Noridem, Zomikos	Rpz	Ryczałt, bezpłatnie Senior
Opioidowe leki przeciwbólowe	AuroFena, Effentora, Fentanyl Actavis, Instanyl, Matrifen 100, 12, 25, 50, 75, PecFent, Vellofent, Methadone Hydrochloride Molteni, Oxycontin, Oxydolor, Reltebon, Morphini sulfas WZF, Bunondol, DHC Continus, Melodyn 35 µg/h, Melodyn 52,5 µg/h, Melodyn 70 µg/h, Transtee 35 µg/h, Transtee 52,5 µg/h, Transtee 70 µg/h, Vendal Retard, MST Continus, Sevredol, Oxyduo, Oxyloxon, Targin, Palexia retard, Poltram, Poltram Retard, Tramadol Aurovitas, Tramadol Krka, Tramadol Synteza, Tramal, Tramal Retard, Doreta, Exbol, Padolten, Palgotal, Poltram Combo, Tramadol + Paracetamol Medreg, Tramapar, Poltram Combo Forte, Submena, Oramorph	Rp / Rpw	Bezpłatnie do limitu, bezpłatnie Senior

Lz – lecnictwo zamknięte; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; Rpw – wydawane z przepisu lekarza, zawierające środki odurzające lub substancje psychotropowe
a) Dotyczy wskazania refundacyjnego – nowotwory złośliwe

4.2. Aktualna dostępność ^{177}Lu -PSMA-617 w Polsce

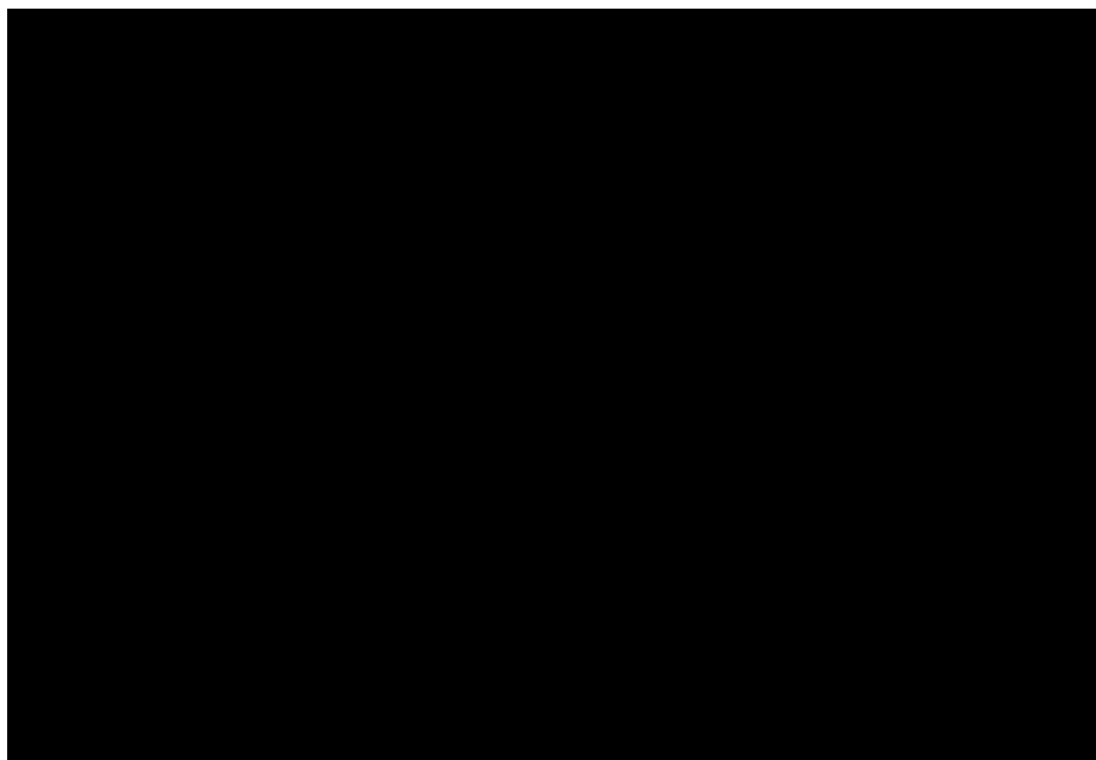
Zdaniem polskich ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii, ^{177}Lu -PSMA-617 należy do dziesięciu substancji czynnych, które powinny priorytetowo uzyskać refundację w leczeniu raka gruczołu krokowego. Lek Pluvicto znalazł się na liście „TOP 10 ONKO 2025”, co odzwierciedla niedostateczną dostępność skutecznych opcji terapeutycznych dla pacjentów z postępującym mCRPC.

Po niepowodzeniu leczenia taksanami oraz inhibitorami szlaku receptora androgenowego, możliwości dalszego postępowania terapeutycznego są bardzo ograniczone i obejmują jedynie kabazytaksel lub radioizotop Ra-223. Zastosowanie Ra-223 jest przy tym możliwe wyłącznie u chorych z przerzutami do kości bez przerzutów narządowych, co dodatkowo zawęża populację pacjentów kwalifikujących się do leczenia.

Pacjenci z mCRPC, wykazujący ekspresję PSMA, którzy nie kwalifikują się do kolejnej terapii taksanami lub otrzymali już co najmniej dwa schematy chemioterapii opartej na taksanach, pozostają grupą o niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych. W tej populacji konieczne jest zapewnienie dostępu do refundowanej terapii z zastosowaniem β -emitera ukierunkowanego na PSMA — ^{177}Lu -PSMA-617 — który stanowi realną szansę na wydłużenie życia i poprawę kontroli objawów w sytuacji braku alternatywnych, skutecznych metod leczenia [57].

Wyrazem istnienia potrzeby uzyskania dostępu do terapii ^{177}Lu -PSMA-617 są wnioski składane do konsultantów z dziedziny onkologii klinicznej i dostarczanie produktu leczniczego Pluvicto chorym w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). 
 (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Dostęp do terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w ramach RDTL w 2025 roku



4.3. Rekomendacje finansowe

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w leczeniu chorych na CRPC. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH).

Jak dotąd AOTMiT oraz PBAC nie wydały rekomendacji odnośnie do finansowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Produkt leczniczy Pluvicto otrzymał pozytywną, warunkową rekomendację w Kanadzie. Agencja CADTH rekomenduje ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w skojarzeniu z ADT, w leczeniu chorych z mCRPC, z obecnością PSMA, leczonych uprzednio co najmniej jednym ARPI i co najmniej jednym schematem CTH opartym na taksanach, w dobrym stanie ogólnym. Kwalifikacja do terapii Pluvicto należy do onkologa doświadczonego w leczeniu raka gruczołu krokowego. Przyjmowanie ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 powinno być ograniczone do 6 cykli, a ocenę pod kątem wystąpienia progresji należy przeprowadzać co 3 mies. Pacjent powinien znajdować się pod opieką pracownika medycznego z doświadczeniem w podawaniu radiofarmaceutyków. W przypadku wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności należy zaprzestać przyjmowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Cena produktu leczniczego Pluvicto powinna zostać obniżona o 92%. Należy także zadbać o dostęp do badań obrazowych i infrastruktury umożliwiającej bezpieczne przygotowanie i podanie leku [58].

Zgodnie z oceną IQWiG, dostępne są dowody na istnienie dodatkowej korzyści z zastosowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w porównaniu z BSC u pacjentów z mCRPC z obecnością PSMA, leczonych wcześniej ARPI i CTH opartą na taksanach. Nie udowodniono jednak dodatkowych korzyści w populacji pacjentów dla których KAB lub olaparyb stanowią najbardziej odpowiednią terapię [59].

Francuska HAS wydała w 2023 r. pozytywną opinię odnośnie finansowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ze środków publicznych, we wskazaniu: leczenie dorosłych mężczyzn z postępującym, przerzutowym mCRPC, PSMA+, którzy byli wcześniej leczeni CTH opartą na taksanach (dla kwalifikujących się chorych) oraz co najmniej jedną linią terapii hormonalnej drugiej generacji [60].

Brytyjski NICE odniósł się w negatywny sposób do finansowania ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 we wskazaniu – leczenie dorosłych pacjentów z mCRPC PSMA+, po leczeniu CTH opartą na taksanach i ARPI lub pacjentów, u których zastosowanie CTH opartej na taksanach jest nieodpowiednie ze względów medycznych. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano na ograniczenia w zakresie przedstawionych dowodów naukowych oraz zbyt wysokie koszty terapii [61].

Negatywną opinię wydała również szkocka agencja SMC, wyjaśniając swoją decyzję niewystarczającym uzasadnieniem kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych. Ponadto firma składająca wniosek nie przedstawiła wystarczająco solidnych analiz klinicznych i ekonomicznych, aby uzyskać akceptację SMC [62].

Tabela 16.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania produktu leczniczego Pluvicto w leczeniu pacjentów z mCRPC

Substancja czynna	CADTH	IQWiG	HAS	NICE	SMC	AOTMiT	PBAC
¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	pozytywna rekomendacja po spełnieniu określonych warunków 03.03.2023 [58]	istnienie dodatkowej korzyści względem BSC [59]	Pozytywna rekomendacja [60]	Negatywna [37]	Negatywna [62]	brak rekomendacji	brak rekomendacji

5. Definiowanie problemu decyzyjnego

5.1. Populacja

Dorośli pacjenci z mCRPC, z obecnością PSMA, po uprzednim leczeniu chemioterapią (CTH) opartą na taksanach oraz inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ARPI), którzy nie kwalifikują się do leczenia drugim schematem chemioterapii (CTH) opartej na taksanach lub zostali wcześniej przeleczeni ≥ 2 schematami CTH zawierającej taksany.

5.2. Interwencja

^{177}Lu -PSMA-617 w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT) z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego AR w schemacie dawkowania zgodnym z aktualną ChPL Pluvicto, tj. 7 400 MBq i.v. co 6 tygodni (± 1 tydzień) do podania maksymalnie 6 dawek.

Ponadto zgodnie z zapisami ChPL u pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane dopuszcza się redukcję dawki ^{177}Lu -PSMA-617 o 20% oraz wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi cyklami o 4 tyg. (maksymalnie do 10 tyg.). W związku z tym, do analizy klinicznej kwalifikować będą się również badania, które oceniać będą ^{177}Lu -PSMA-617 w zakresie aktywności 5,9–7,4 GBq dla pojedynczego cyklu, podawanych w odstępach co 5–10 tyg. Ponadto uwzględniane będą badania oceniające minimum 4 dawki (4 cykle) leku.

^{177}Lu -PSMA-617 jest radiofarmaceutykiem, który może być syntetyzowany lokalnie w specjalistycznych laboratoriach z prekursora PSMA-617 i radionuklidu lutetu-177 (^{177}Lu). Jednak procedury jego wytwarzania i przechowywania mogą się różnić, co może wpływać na jego aktywność oraz skuteczność w porównaniu z oryginalnym produktem leczniczym, wytwarzanym w ściśle kontrolowanych warunkach przemysłowych. Z tego względu w analizie klinicznej uwzględnione zostaną wyłącznie badania, w których zastosowano oryginalny, zarejestrowany produkt leczniczy Pluvicto, a nie preparaty syntetyzowane w warunkach laboratoryjnych.

5.3. Komparatory

- **Najlepsza terapia wspomagająca (BSC).**

W analizie HTA dla ^{177}Lu -PSMA-617 przyjęto najlepszą terapię wspomagającą (BSC) jako najbardziej adekwatny komparator. Wybór ten odzwierciedla rzeczywiste opcje terapeutyczne dostępne dla

pacjentów z mCRPC, którzy nie kwalifikują się do leczenia drugim schematem CTH opartej na taksanach lub zostali wcześniej przeleczeni ≥ 2 schematami CTH zawierającej taksany.

W tej populacji, przy braku możliwości zastosowania leczenia przyczynowego, celem postępowania staje się łagodzenie objawów i utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia. BSC obejmuje indywidualnie dostosowane leczenie objawowe, w tym:

- leczenie przeciwbólowe,
- terapia kortykosteroidami,
- paliatywna radioterapia (szczególnie w przypadku przerzutów kostnych),
- farmakologiczna prewencja powikłań kostnych – zwykle z wykorzystaniem bisfosfonianów.

Tak zdefiniowana terapia wspomagająca stanowi standardowe postępowanie w polskiej praktyce klinicznej i jest zgodna z wytycznymi krajowymi oraz międzynarodowymi. Z tego względu została przyjęta jako referencyjny komparator w niniejszej analizie.

Jednocześnie - pomimo refundacji w Polsce w ramach programu lekowego B.134, denosumab nie został zakwalifikowany jako składnik BSC w niniejszej analizie. Jego zastosowanie w leczeniu pacjentów z mCRPC jest ograniczone – może być rozważany wyłącznie u chorych z przerzutami do kości, którzy mają przeciwwskazania do bisfosfonianów. Dodatkowo, w raku gruczołu krokowego dominują przerzuty osteoblastyczne, czyli takie, które aktywują procesy kościotwórcze i angażują przede wszystkim osteoblasty. Tymczasem mechanizm działania denosumabu opiera się na hamowaniu osteoklastów – komórek odpowiedzialnych za resorpcję kości – co czyni go bardziej skutecznym w kontekście przerzutów osteolitycznych, typowych np. dla raka piersi czy szpiczaka plazmocytowego [63, 64].

W konsekwencji, ze względu na odmienny mechanizm przerzutów kostnych w mCRPC, denosumab nie znajduje szerokiego zastosowania w tej populacji i nie jest uznawany za standardowy element postępowania objawowego.

Z kolei Rad-223 (dichlorek radu-223) nie został uwzględniony jako komparator w niniejszej analizie z uwagi na istotne różnice w zakresie wskazań, mechanizmu działania i populacji docelowej w porównaniu do ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Rad-223 jest przeznaczony wyłącznie dla pacjentów z mCRPC z przerzutami do kości *bez obecności przerzutów trzewnych*. Tymczasem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 jest wskazany u pacjentów z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu taksanami, niezależnie od lokalizacji przerzutów – w tym także u chorych z zajęciem węzłów chłonnych i narządów miękkich. Oznacza to, że populacje objęte wskazaniami obu leków są częściowo rozłączne, a terapia z użyciem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 obejmuje szerszy zakres scenariuszy klinicznych.

Mechanizmy działania obu terapii również istotnie się różnią. Rad-223 jest izotopem alfa, który wbudowuje się w struktury kostne w miejscu aktywnego kościotworzenia i emituje krótkozasięgowe

cząstki alfa, oddziałując wyłącznie lokalnie – w obrębie przerzutów kostnych. Jego działanie ma charakter głównie objawowy i ogranicza się do kontroli powikłań kostnych.

Z kolei ^{177}Lu -PSMA-617 to terapia celowana, wiążąca się selektywnie z antygenem PSMA na powierzchni komórek nowotworowych, niezależnie od lokalizacji przerzutów. Emitowane cząstki beta o dłuższym zasięgu umożliwiają leczenie zmian zarówno w kościach, jak i w tkankach miękkich. Tym samym, ^{177}Lu -PSMA-617 stanowi terapię o potencjale systemowym, ukierunkowaną nie tylko na kontrolę objawów, lecz także na wydłużenie przeżycia całkowitego.

Co istotne, ^{177}Lu -PSMA-617 może być stosowany również po leczeniu Rad-223, co potwierdza, że nie są to terapie równoważne ani wzajemnie wymienne – a raczej sekwencyjne. Z tego względu Rad-223 nie został uznany za właściwy komparator w analizie.

Inhibitory PARP są refundowane w grupie pacjentów z potwierdzoną mutacją BRCA1 lub BRCA2. ^{177}Lu -PSMA-617 nie posiada dowodów naukowych potwierdzających skuteczność w tej specyficznej podgrupie chorych, co oznacza, że nie może być traktowany jako alternatywa. Co więcej, w badaniu klinicznym PROfound [65], wśród pacjentów leczonych olaparybem mediana przeżycia całkowitego wynosiła 18,5 mies. i była o 3,2 mies. dłuższa od mediany przeżycia całkowitego uzyskanego wśród pacjentów leczonych ^{177}Lu -PSMA-617 w ramach badania VISION [66].

Zatem, biorąc pod uwagę nieudowodnioną skuteczność ^{177}Lu -PSMA-617 w podgrupie chorych z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*, przy jednocześnie wysokiej skuteczności inhibitorów PARP – to one, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, będą opcją preferowaną przez lekarzy w tej podgrupie chorych i tym samym nie zostaną zastąpione przez ^{177}Lu -PSMA-617. Ponadto, podobnie jak w przypadku Rad-223 – można rozważać zastosowanie ^{177}Lu -PSMA-617 po niepowodzeniu inhibitorów, a nie zamiast nich.

W konsekwencji, mając na uwadze rzeczywiste warunki leczenia pacjentów z mCRPC oraz aktualne wytyczne i doświadczenia kliniczne, jako jedyny adekwatny i uzasadniony komparator dla ^{177}Lu -PSMA-617 przyjęto najlepszą terapię wspomagającą.

5.4. Punkty końcowe

Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) stanowią wiarygodne parametry oceny korzyści klinicznych w procesie leczenia chorób onkologicznych w tym PC. W badaniach dla mCRPC PFS definiowany jest w sposób niespójny, mocno zróżnicowany i wykazuje słabą korelację z OS, dlatego w tej grupie chorych zalecana jest ocena radiologicznego PFS (rPFS) [67]. Parametr ten uważany jest za istotny punkt końcowy, dla którego wykazano korelację z OS. Jest też zalecany przez wytyczne PCWG3 i oceniany w większości badań dla mCRPC [17].

Ponadto w analizie przedstawione zostaną inne parametry oceniające stan kliniczny i progresję choroby, w tym m.in. ocena bólu, czas do wystąpienia zdarzenia kostnego, odpowiedź na leczenie. Przedstawione zostaną również wyniki odnoszące się do jakości życia i toksyczności terapii.

Podsumowując, w ramach oceny skuteczności analizowane będą:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji (rPFS i PFS);
- odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD, PD);
- odpowiedź PSA;
- ból (skala BPI-SF);
- czas do wystąpienia zdarzenia kostnego (SSE);
- jakość życia (FACT-P; EQ-5D);
- profil bezpieczeństwa:

W ramach oceny bezpieczeństwa analizowane będą zdarzenia niepożądane ogółem, w tym:

- ciężkie;
- w stopniu 3 i wyższym;
- prowadzące do zaprzestania terapii;
- związane z leczeniem;
- prowadzące do zgonu.

Ponadto w analizie raportowane będą najczęściej występujące szczegółowe zdarzenia niepożądane, określone w charakterystyce produktu leczniczego ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (Tabela 17) oraz dodatkowo przeanalizowane zostaną działania niepożądane specjalnego zainteresowania dotyczące toksycznego wpływ na nerki (krwimocz, wzrost stężenia kreatyniny, uszkodzenie nerek).

Tabela 17.
Działania niepożądane raportowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [32]

Bardzo często (≥10%)
Niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, suchość w ustach, nudności, zaparcie, wymioty, biegunka, ból brzucha, zakażenie układu moczowego, uczucie zmęczenia, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała

5.5. Metodyka

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona w oparciu o badania RCT porównujące bezpośrednio ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 dodany do BSC względem BSC.

W analizie uwzględnione zostaną również wyniki przeglądów systematycznych odnoszących się do ocenianej interwencji oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 w codziennej praktyce klinicznej (dane typu *real world data*, RWD).

6. Charakterystyka interwencji

6.1. ^{177}Lu -PSMA-617 (Pluvicto)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: Radiofarmaceutyki do terapii, Inne radiofarmaceutyki do terapii, kod ATC: V10XX05 [32].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Cząsteczką czynną w produkcie leczniczym Pluvicto jest radionuklid lutet-177, powiązany z ligandem drobnocząsteczkowym ukierunkowanym na i wiążącym się z dużym powinowactwem z PSMA, białkiem przezbłonowym, którego ekspresja jest wysoka w raku gruczołu krokowego, w tym w mCRPC. Po związaniu produktu leczniczego Pluvicto z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję PSMA, emisja promieniowania β^- przez lutet-177 dostarcza promieniowanie działające terapeutycznie do docelowych komórek guza, a także do otaczających je komórek i powoduje uszkodzenie DNA, co może prowadzić do śmierci komórki [32].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji. Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór, o pH od 4,5 do 7,0 [32].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Pluvicto w skojarzeniu z ADT z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego AR, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) z obecnością PSMA, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego AR i chemioterapią opartą na taksanach [32].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Dawkowanie

Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Pluvicto to 7 400 MBq dożylnie co 6 tygodni (± 1 tydzień) do podania maksymalnie 6 dawek, chyba, że nastąpi progresja choroby bądź wystąpią niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne [32].

U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej należy podczas leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną przy użyciu analogu gonadoliberyny (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*) [32].

Monitorowanie leczenia

Przed i podczas leczenia produktem leczniczym Pluvicto należy wykonać badania laboratoryjne. Na podstawie wyników tych badań może zajść potrzeba zmodyfikowania dawki [32].

- Badania hematologiczne (stężenie hemoglobiny, liczba białych krwinek, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych, liczba płytek krwi)
- Czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy, wyliczony klirens kreatyniny [CLcr])
- Czynność wątroby (aktywność transaminazy alaninowej, transaminazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, stężenie albuminy w surowicy, stężenie bilirubiny całkowitej we krwi) [32].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Pluvicto jest gotowym do podania roztworem do wstrzykiwań / do infuzji, wyłącznie do jednorazowego użycia [32].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [32].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 przedstawiono poniżej.

Tabela 18.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [32]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
Niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, suchość w ustach, nudności, zaparcie, wymioty, biegunka, ból brzucha, zakażenie układu moczowego, uczucie zmęczenia, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała	Pancytopenia, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, suchość oka, ostre uszkodzenie nerek, obrzęki obwodowe, gorączka

STATUS REJESTRACYJNY I PODMOT ODPOWIEDZIALNY

Produkt leczniczy Pluvicto otrzymał w dniu 9 grudnia 2022 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. Podmiot odpowiedzialny to Novartis Europharm Limited, wytwórcą jest Advanced Accelerator Applications Ibérica S.L.U. i Advanced Accelerator Applications (Italy) S.R.L. Produkt leczniczy Pluvicto jest wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [32, 54].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nie jest finansowany ze środków publicznych [53].

7. Charakterystyka komparatorów

7.1. BSC

Tabela 19.
Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce / data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
Kortykosteroidy – deksametazon [68–71] Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy; kod ATC: H02AB02				
• Leczenie paliatywne nowotworów złośliwych; • Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi. • Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami^a	Deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym. Działa około 7,5 razy silniej przeciwzapalnie niż prednizon. Silnie hamuje wydzielanie kortykotropiny z przysadki mózgowej i wtórnie zmniejsza stężenie kortyzolu we krwi.	Początkowo 8–16 mg na dobę; 4–12 mg na dobę w przypadku długotrwałej terapii	Działania niepożądane są zależne od wielkości dawki i czasu trwania terapii, częstość ich występowania nie jest znana (szczegóły opisano w odpowiednich ChPL [68–71])	• Demezón (Sun-Farm Sp. z o.o.) / 18.12.2018 r.; • Dexamethasone Krka (Krka, d.d., Novo mesto): 13.10.2016 r.; • Dexamethasone Zentiva (Zentiva, k.s.): bd; • Pabi-Dexamethason (Adamed Pharma S.A.): 17.06.2021 r.

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce / data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
Kortykosteroidy – prednizolon [72, 73] Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy; kod ATC: H02AB06				
• Choroby nowotworowe z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym • Białaczki i chłoniaki u dorosłych • Białaczka ostra lub przewlekła^a	Prednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Hamuje rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia.	Zwykle stosowane dawki u dorosłych: 5–60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę	Działania niepożądane są zależne od wielkości dawki i czasu trwania terapii, częstość ich występowania nie jest znana (szczegóły opisano w odpowiednich ChPL [72, 73])	• Encortolon (Adamed Pharma S.A.): 17.02.1972 r.; • Predasol (Sun-Farm Sp. z o.o.): 13.12.2017 r.
Kortykosteroidy – prednizon [74–76] Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy; kod ATC: H02AB07				
• Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych; ostra białaczka u dzieci. zespół nerczycowy; glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwale leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom^a	Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Hamuje rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia.	Zwykle stosowane dawki u dorosłych: 5–60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę	Działania niepożądane są zależne od wielkości dawki i czasu trwania terapii, częstość ich występowania nie jest znana (szczegóły opisano w odpowiednich ChPL [74])	• Encorton (Adamed Pharma S.A.): 28.08.1990 r. (dawki 1 i 5 mg); 04.03.1999 r. (dawki 10 i 20 mg); • Esotkaleno (STADA Arzneimittel AG): bd; • Medoxa (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.): bd.

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce / data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
Bisfosfoniany – kwas zoledronowy [77–80] Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA08				
• Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. • Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. <i>tumor-induced hypercalcaemia</i> – TIH) u dorosłych pacjentów	Kwas zoledronowy jest inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty. Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. Wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości, nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację lub właściwości mechaniczne tkanki kostnej.	<u>W zapobieganiu powikłaniom kostnym:</u> 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni <u>Leczenie TIH:</u> jednorazowa dawka 4 mg kwasu zoledronowego	<u>Bardzo często:</u> hipofosfatemia <u>Często:</u> niedokrwistość, ból głowy, zapalenie spojówek, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból, zaburzenie czynności nerek, gorączka, objawy grypopodobne, zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemia	• Osporil (EGIS Pharmaceuticals PLC): 16.07.2015 r., • Zerlinda (Actavis Group PTC ehf.): 08.04.2014 r.; • Zoledronic Acid Noridem (Noridem Enterprises Ltd.): 30.09.2013 r., • Zomikos (Vipham S.A.): 11.07.2012 r.
Opioidowe leki przeciwbólowe – wybrany przedstawiciel grupy: dihydrokodeina^a [81] Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy, naturalne alkaloidy opium; kod ATC N02AA08				
• Zwalczanie silnych bólów nowotworowych oraz przewlekłych o innej etiologii	Dihydrokodeina jest półsyntetycznym opioidowym lekiem przeciwbólowym o działaniu słabszym niż morfina. Lek działa na receptory opioidowe w mózgu, zmniejszając wrażliwość pacjenta na ból oraz wzmacnia odporność psychiczną na ból poprzez zmniejszenie związanego z nim lęku	Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 60 mg co 12 godzin. Dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 120 mg co 12 godzin.	<u>Bardzo często:</u> nie opisano <u>Często:</u> senność, ból brzucha, zaparcia, suchość w ustach, nudności, wymioty	DHC Continus (Mundipharma A/S): 14.01.2002 r.

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

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

8. Bibliografia

1. KRN. Czym jest rak gruczołu krokowego? Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-gruczolu-krokowego-czym-jest> (25.2.2025).
2. (2024) EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. Dostęp: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/introduction> (2.3.2025).
3. (2023) ICD-11 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Dostęp: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/> (24.2.2025).
4. Kuta W. (2022) Rewolucja w ochronie zdrowia. Wchodzi klasyfikacja chorób ICD-11. Co się zmieni? Dostęp: <https://www.rynekzdrowia.pl/Polityka-zdrowotna/Rewolucja-w-ochronie-zdrowia-Wchodzi-klasyfikacja-chorob-ICD-11-Co-sie-zmieni,231736,14.html> (24.2.2025).
5. Anantharaman A, Small EJ. (2017) Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert Review of Anticancer Therapy* 17(7):625–633.
6. Mateo J, Fizazi K, Gillessen S, Heidenreich A, Perez-Lopez R, Oyen WJG, Shore N, Smith M, Sweeney C, Tombal B, Tomlins SA, de Bono JS. (2019) Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 75(2):285–293.
7. IARC. The Global Cancer Observatory. Globocan 2022. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/today/en> (13.2.2025).
8. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. (2011) Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 65(11):1180–92.
9. Thurin NH, Rouyer M, Gross-Goupil M, Rebillard X, Soulié M, Haaser T, Roumiguié M, Le Moulec S, Capone C, Pierrès M, Lamarque S, Jové J, Bignon E, Droz-Perroteau C, Moore N, i in. (2020) Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. *Cancer Epidemiology* 69:101833.
10. KRN. Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2022 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2025-02/0_krn-2024-book-20250212-secured.pdf (13.2.2025).
11. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (13.2.2025).
12. [REDACTED]
13. Wysocki P, Chłosta P, Antoniewicz A, Chrzan R, Czech A, Dobruch J, Gronostaj K, Krzakowski M, Kucharz J, Małecki K, Milecki P, Okoń K, Potocki P, Przydacz M, Skoneczna I, i in. (2023) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. PTOK, PTU Dostęp: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/92325/71783 (3.2.2025).
14. Rauscher I, Eiber M, Weber WA, Gschwend JE, Horn T, Maurer T. (2018) Positron-emission tomography imaging in urological oncology: Current aspects and developments. *International Journal of Urology* 25(11):912–921.
15. Epstein J, Egevad L, Amin M. (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 40(2):244–52.
16. Gleason Score and Grade Group. Dostęp: <https://www.pcf.org/about-prostate-cancer/diagnosis-staging-prostate-cancer/gleason-score-isup-grade/> (25.2.2025).
17. Scher H, Morris M, Stadler W. (2016) Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 34:1402–1418.
18. Scher H, Solo K, Valant J. (2015) Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. *PLoS One* 10(10):e0139440.
19. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45(2):228–247.
20. Gafita A, Rauscher I, Weber M, Hadaschik B, Wang H, Armstrong WR, Tauber R, Grogan TR, Czernin J, Rettig MB, Herrmann K, Calais J, Weber WA, Benz MR, Fendler WP, i in. (2022) Novel Framework for Treatment Response Evaluation Using PSMA PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RECIP 1.0): An International Multicenter Study. *J Nucl Med* 63(11):1651–1658.

21. Stelmach A, Potemski P, Borówka A, Chłosta PL, Demkow T. (2020) Nowotwory układu moczowo-płciowego. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-płciowego_20130301.pdf (25.2.2025).
22. (2019) Rak prostaty – objawy, leczenie, rokowania. Dostęp: <https://www.zwrotnikraka.pl/rak-prostaty-objawy-stercza/> (25.2.2025).
23. Szymański M. (2011) Rak prostaty. *Gazeta Pacjenta* 01(38):11–15.
24. Castro E, Amin S, Niyazov A, Kirker M, Ribbands A, Butcher J, Walley M, Munir M, Barata PC. (2025) Health-related quality of life in patients with metastatic prostate cancer: Results from an international real-world survey. *JCO* 43(5_suppl):106–106.
25. Ceci F, Oprea-Lager D, Emmett L. (2021) E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48(5):1626–1638.
26. Helgstrand JT, Røder MA, Klemann N, Toft BG, Lichtensztajn DY, Brooks JD, Brasso K, Vainer B, Iversen P. (2018) Trends in incidence and 5-year mortality in men with newly diagnosed, metastatic prostate cancer-A population-based analysis of 2 national cohorts: Incidence & Mortality in de Novo M+ PCa. *Cancer* 124(14):2931–2938.
27. Freedland SJ, Davis M, Epstein AJ, Arondekar B, Ivanova JI. (2024) Real-world treatment patterns and overall survival among men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) in the US Medicare population. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 27(2):327–333.
28. Carles J, Pichler A, Korunkova H, Tomova A, Ghosh M, El Karak F, Makdessi J, Koroleva I, Barnes G, Bury D, Özatilgan A, Hitier S, Katolicka J. (2019) An observational, multicentre study of cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (CAPRISTANA). *BJU Int* 123(3):456–464.
29. Khoshkar Y, Westerberg M, Adolfsson J, Bill-Axelsson A, Olsson H, Eklund M, Akre O, Garmo H, Aly M. (2022) Mortality in men with castration-resistant prostate cancer—A long-term follow-up of a population-based real-world cohort. *BJUI Compass* 3(2):173–183.
30. Westgeest HM, Kuppen M, van den Eertwegh AJM, Van Moorselaar J, Mehra N, van Oort I, van den Bergh ACM, Coenen JL, Aben KKH, Somford R, de Wit R, Bergman A, Lavalaye J, Uyl-de Groot CA, Gerritsen WR. (2018) Cabazitaxel treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) clinical trials compared to usual care in CAPRI: An observational study in the Netherlands. *Annals of Oncology* 29:viii283–viii284.
31. Moreira DM, Howard LE, Sourbeer KN, Amarasekara HS, Chow LC, Cockrell DC, Pratson CL, Hanyok BT, Aronson WJ, Kane CJ, Terris MK, Amling CL, Cooperberg MR, Freedland SJ. (2017) Predicting Time From Metastasis to Overall Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From SEARCH. *Clinical Genitourinary Cancer* 15(1):60-66.e2.
32. ChPL Pluvicto (177Lu-PSMA-617). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/pluvicto-epar-product-information_pl.pdf (13.2.2025).
33. Rahbar K, Ahmadzadehfard H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, Baum RP, Kulkarni HR, Schmidt M, Drzezga A, Bartenstein P, Pfestroff A, Luster M, Lützen U, Marx M, i in. (2017) German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 58(1):85–90.
34. NCCN. Prostate Cancer NCCN Guidelines. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (11.2.2025).
35. (2019) Prostate cancer: diagnosis and management. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131> (25.2.2025).
36. (2024) Overview | Olaparib with abiraterone for untreated hormone-relapsed metastatic prostate cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta951> (2.3.2025).
37. (2023) Overview | Lutetium-177 vipivotide tetraxetan for treating PSMA-positive hormone-relapsed metastatic prostate cancer after 2 or more treatments | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta930> (2.3.2025).
38. (2023) Overview | Olaparib for previously treated BRCA mutation-positive hormone-relapsed metastatic prostate cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta887> (2.3.2025).
39. (2016) Overview | Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta412> (2.3.2025).
40. (2016) Overview | Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta391> (2.3.2025).
41. (2016) Overview | Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta387> (2.3.2025).

42. (2014) Overview | Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta316> (2.3.2025).
43. ESMO. (2020) Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31(9):1119–1134.
44. Fizazi K, Gillessen S. (2023) Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Annals of Oncology* 34(6):557–563.
45. Lowrance W, Dreicer R, Jarrard D, Scarpato K, Buckley D, Griffin J, Cookson M. (2023) Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline. Dostęp: <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/advanced-prostate-cancer#x14826> (25.2.2025).
46. Saad F, Aprikian A, Finelli A, Fleshner NE, Gleave M, Kapoor A, Niazi T, North SA, Pouliot F, Rendon RA, Shayegan B, Sridhar SS, So AI, Usmani N, Vigneault E, i in. (2022) 2022 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *CUAJ* 16(11):E506-15.
47. Gillessen S, Bossi A, Davis ID, de Bono J, Fizazi K, James ND, Mottet N, Shore N, Small E, Smith M, Sweeney CJ, Tombal B, Antonarakis ES, Aparicio AM, Armstrong AJ, i in. (2023) Management of patients with advanced prostate cancer—metastatic and/or castration-resistant prostate cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2022. *European Journal of Cancer* 185:178–215.
48. SEOM. (2021) SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). Dostęp: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8057980/pdf/12094_2021_Article_2561.pdf (25.2.2025).
49. Oprea-Lager D-E, MacLennan S, Bjartell A, Briganti A, Burger IA, de Jong I, De Santis M, Eberlein U, Emmett L, Fizazi K, Gillessen S, Herrmann K, Heskamp S, Iagaru A, Jereczek-Fossa BA, i in. (2024) European Association of Nuclear Medicine Focus 5: Consensus on Molecular Imaging and Theranostics in Prostate Cancer. *European Urology* 85(1):49–60.
50. Hope TA, Antonarakis ES, Bodei L, Calais J, Iravani A, Jacene H, Koo PJ, Morgans AK, Osborne JR, Tagawa ST, Taplin M-E, Sartor O, Morris MJ. (2023) SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of 177Lu-PSMA-617 Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 64(9):1417–1423.
51. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Hofman MS, Emmett L, Calais J, Osborne JR, Iravani A, Koo P, Lindenberg L, Baum RP, Bozkurt MF, Delgado Bolton RC, Ezziddin S, Forrer F, i in. (2023) Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 50(9):2830–2845.
52. Garje R, Rumble RB, Parikh RA, for the Systemic Therapy Update on 177Lutetium-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Guideline Expert Panel. (2024) Systemic Therapy Update on 177Lutetium-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *JCO* 42(31):3751–3752.
53. MZ. (2025) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 roku. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/57383b39-0348-4cf8-abf8-d554b9a93585> (18.6.2025).
54. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (13.2.2025).
55. MZ. Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Programy Lekowe. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/> (14.2.2025).
56. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/> (14.2.2025).
57. Jakubiak K. (2025) Priorytety refundacyjne w onkologii – TOP TEN ONKO 2025. Dostęp: <https://www.mzdrowie.pl/leki/top-ten-onko-2025/> (21.3.2025).
58. CADTH. (2023) Rekomendacja CADTH. Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan (Pluvicto). Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0297%20Pluvicto%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20\(with%20redactions\)%20March%203%2C%202023_For%20publishing_JH_BMc-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0297%20Pluvicto%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20(with%20redactions)%20March%203%2C%202023_For%20publishing_JH_BMc-meta.pdf) (25.2.2025).
59. IQWiG. Rekomendacja IQWiG. [A23-01] Lutet wipiwotydu-tetraksetanu (rak prostaty) – ocena korzyści zgodnie z § 35a SGB V. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a23-01_177lu-lutetiumvipivotidetetraxetan_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf (25.2.2025).
60. HAS. *PLUVICTO (lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan) - Prostate cancer*.
61. NICE. (2023) Lutetium-177 vipivotide tetraxetan for treating PSMA-positive hormone-relapsed metastatic prostate cancer after 2 or more treatments | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta930> (11.2.2025).

62. SMC. (2023) SMC - SMC2517 - lutetium (177 Lu) vipivotide tetraxetan solution for injection or infusion (Pluvicto®) Advanced Accelerator Applications. Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lutetium-177lu-vipivotide-tetraxetan-pluvicto-full-smc2517/> (13.2.2025).
63. Mundy GR. (2002) Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2(8):584–593.
64. Boopathi E, Birbe R, Shoyele SA, Den RB, Thangavel C. (2022) Bone Health Management in the Continuum of Prostate Cancer Disease. *Cancers* 14(17):4305.
65. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, i in. (2020) Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 382(22):2091–2102.
66. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, i in. (2021) Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 385(12):1091–1103.
67. EMA/871459/2022. (2022) Pluvicto: EPAR - Public assessment report. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pluvicto-epar-public-assessment-report_en.pdf (25.2.2025).
68. ChPL Demezon (deksametazon). Dostęp: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/38668/characteristic&ved=2ahUKEwj9_rk396LAXUDIBAIHSQ6leUQFnoEAgQAQ&usg=AOvVaw1CuRvzZImKqivlOVm8tRVU (25.2.2025).
69. ChPL Dexamethazone Krka (deksametazon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33408/characteristic> (25.2.2025).
70. ChPL Dexamethasone Zentiva (deksametazon). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/45916/characteristic> (18.6.2025).
71. ChPL Pabi Dexamethasone (deksametazon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1836/characteristic> (25.2.2025).
72. ChPL Encortolon (prednizon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2201/characteristic> (25.2.2025).
73. ChPL Predasol (prednizon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37365/characteristic> (25.2.2025).
74. ChPL Encorton (prednizon). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1680/characteristic> (25.2.2025).
75. ChPL Esotkaleno (prednizon). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/45387/characteristic> (18.6.2025).
76. ChPL Medoxa (prednizon). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/45379/characteristic> (18.6.2025).
77. ChPL Osporil (kwas zoledronowy). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33812/characteristic> (25.2.2025).
78. ChPL Zerlinda (kwas zoledronowy). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/31527/characteristic> (18.6.2025).
79. ChPL Zoledronic Acid Noriderm (kwas zoledronowy). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/30412/characteristic> (25.2.2025).
80. ChPL Zomikos (kwas zoledronowy). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28265/characteristic> (25.2.2025).
81. ChPL DHC Continus (dihydrokodeina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/10591/characteristic> (25.2.2025).

9. Spis elementów

Rysunek 1.	Rozwój raka gruczołu krokowego do stanu klinicznego mCRPC	11
Rysunek 2.	Algorytm postępowania w przypadku rozpoznania mCRPC zgodnie z zaleceniami PTOK i PTU 2023 [13]	28
Rysunek 3.	Zmiany w PrL B.56 na przestrzeni lat.....	38
Rysunek 4.	Dostęp do terapii ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 w ramach RDTL w 2025 roku.....	44
Tabela 1.	Dane epidemiologiczne dotyczące raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w 2022 roku (GLOBOCAN [7])	11
Tabela 2.	Dane epidemiologiczne dotyczące raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w 2022 roku (KRN [11])	13
Tabela 3.	Grupy rokownicze wg ISUP oraz według skali Gleasona [2]	16
Tabela 4.	Grupy ryzyka EAU dla nawrotu biochemicznego raka gruczołu krokowego miejscowego i miejscowo zaawansowanego (na podstawie biopsji systematycznej).....	17
Tabela 5.	Model stanów klinicznych opracowany przez PCWG [18]	17
Tabela 6.	Kategorie odpowiedzi zmian wg. RECIST w wersji 1.1 [19]	18
Tabela 7.	Kryteria kwalifikacji wg RECIP (v.1.0) [20].....	18
Tabela 8.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla CRPC	25
Tabela 9.	Zalecenia NCCN 2025 dotyczące terapii systemowej mCRPC [34]	29
Tabela 10.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia mCRPC.....	31
Tabela 11.	Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617.....	32
Tabela 12.	Leki finansowane w ramach PrL B.56 we wskazaniu mCRPC [53, 54]	35
Tabela 13.	Liczba osób leczonych w ramach PrL B.56 z podziałem na substancje aktywne [56].....	35
Tabela 14.	Lek finansowany w ramach PrL B.134 [53, 54]	39
Tabela 15.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii oraz w katalogu otwartym we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C61 [53, 54].....	41
Tabela 16.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania produktu leczniczego Pluvicto w leczeniu pacjentów z mCRPC	45
Tabela 17.	Działania niepożądane raportowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 [32].....	49
Tabela 18.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 [32].....	51
Tabela 19.	Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC	53
Wykres 1.	Zapadalność na mCRPC wśród mężczyzn w wieku ≥40 lat na podstawie danych z francuskiej krajowej bazy danych opieki zdrowotnej [9]	12
Wykres 2.	Liczba osób leczonych w ramach PrL B.56 w latach 2016–2023	36
Wykres 3.	Udział procentowy substancji w PrL B.56 w latach 2016–2023.....	36