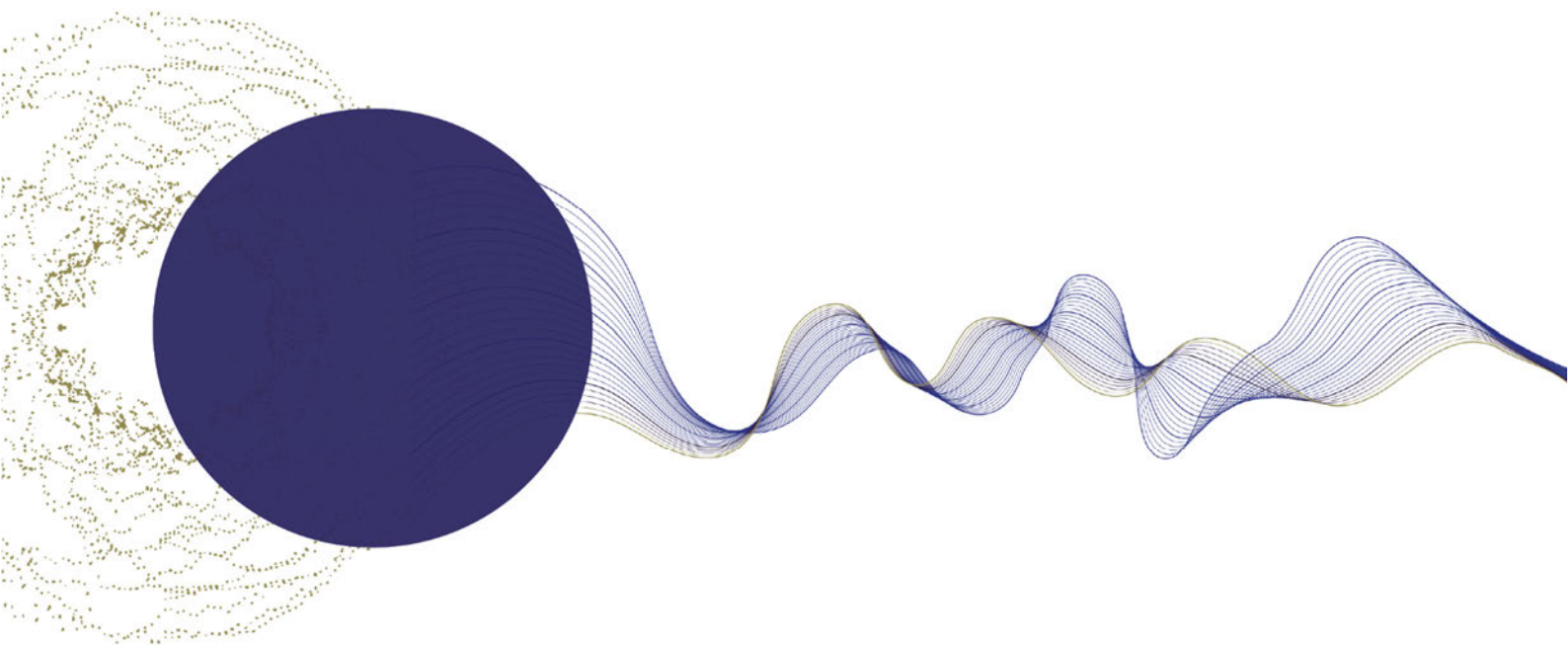




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Nubeqa (darolutamid) w skojarzeniu z deprywacją androgenową w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami

WERSJA 2.0,
KRAKÓW, LUTY 2026



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 28.10.2025 r.

W dniu 25 lutego 2026 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OTLI.4131.1.2026.2.MRd dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0). Listę zmian przedstawiono w rozdziale Aneks B.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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:

Bayer Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 158

02-326 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
1. Wstęp	9
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	9
1.2. Uzasadnienie celu analizy	9
2. Problem zdrowotny	11
2.1. Definicja	11
2.2. Epidemiologia	12
2.3. Etiopatogeneza	15
2.3.1. Nowotwór pierwotny	15
2.3.2. Przejście w stan przerzutowy i/lub nawrót choroby	15
2.4. Rozpoznanie	16
2.5. Klasyfikacja i ocena zaawansowania	17
2.6. Stany kliniczne raka gruczołu krokowego	19
2.7. Obraz kliniczny	20
2.8. Rokowanie i przebieg naturalny	21
2.9. Leczenie	21
3. Wytyczne postępowania terapeutycznego	23
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	36
5. Rekomendacje finansowe	44
6. Definiowanie problemu decyzyjnego	46
6.1. Populacja	46
6.2. Interwencja	46
6.3. Komparatory	46
6.4. Punkty końcowe	47
6.5. Metodyka	48
7. Charakterystyka interwencji i komparatorów	49
7.1. Darolutamid	49
7.2. Apalutamid	51
7.3. Enzalutamid	54
7.4. Octan abirateronu	57
7.5. Terapia deprivacji androgenów	60
7.6. Najlepsza terapia wspomagająca	64
Bibliografia	67
Spis elementów	71
Aneks A. NCCN – kategorie poszczególnych bloków i ich definicje	73
Aneks B. Lista zmian wprowadzonych w odpowiedzi na minimalne wymagania dla analiz HTA	74

Indeks skrótów

ABI	Octan abirateronu
ADT	Terapia deprivacji androgenów <i>Androgen-Deprivation Therapy</i>
ALP	Fosfataza alkaliczna <i>Alkaline phosphatase</i>
ALT	Aminotransferaza alaninowa <i>Alanine transaminase</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
APCCC	Konsensus w sprawie postępowania w zaawansowanym raku gruczołu krokowego <i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</i>
AR	Receptor androgenowy <i>Androgen receptor</i>
ARPI	Inhibitory szlaku receptora androgenowego <i>Androgen Receptor Pathway Inhibitors</i>
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASR	Współczynnik standaryzowany według wieku <i>Age-standardized rate</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa <i>Aspartate transaminase</i>
AUA	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne <i>American Urological Association</i>
BID	Dwa razy dziennie <i>łac. Bis in die</i>
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca <i>Best supportive care</i>
CCAFU	Komitet Onkologiczny Francuskiego Towarzystwa Urologicznego <i>The Oncology Committee of the French Urology Association</i>
CDA-AMC	Kanadyjska agencja HTA <i>Canada's Drug Agency-l'Agence des médicaments du Canada</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności <i>Confidence Interval</i>
CRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>
CTH	Chemioterapia
CUA-CUOG	Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne, Kanadyjska Grupa ds. Onkologii Urologicznej <i>Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group</i>

DAR	Darolutamid
DOC	Docetaksel
DRE	Badanie palpacyjne przez odbytnicę <i>Digital rectal exam</i>
EANM	Europejskie Stowarzyszenie Medycyny Nuklearnej <i>European Association of Nuclear Medicine</i>
EAU	Europejskie Stowarzyszenie Urologii <i>European Association of Urology</i>
EBRT	Radioterapia przy użyciu wiązki zewnętrznej <i>External beam radiation therapy</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>European Medicines Agency</i>
ENZ	Enzalutamid
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej <i>European Society for Medical Oncology</i>
ESMO-MCBS	Skala do oceny korzyści klinicznych <i>European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
ESTRO	Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii <i>European Society for Radiotherapy & Oncology</i>
ESUR - ISUP	Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej – Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej <i>European Society of Urogenital Radiology - International Society of Urological Pathology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>Food and Drug Administration</i>
FU	Zaplanowany w ramach badania klinicznego okres obserwacji pacjentów <i>Follow-up</i>
GnRH	Hormon uwalniający hormon gonadotropiny <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
HAS	Francuska agencja HTA <i>Haute Autorité de Santé</i>
HDI	Wskaźnik rozwoju społecznego <i>Human Development Index</i>
IQWiG	Niemiecka agencja HTA <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
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>
MDT	Terapia ukierunkowana na przerzuty <i>Metastasis-directed therapy</i>
mHSPC	Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami <i>Metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i>
MRI	Rezonans magnetyczny <i>Magnetic resonance imaging</i>

NCCN	Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologiczne <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHA	Nowoczesne leki hormonalne <i>Novel hormonal agents</i>
nmCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów <i>Non-metastatic castrate resistant prostate cancer</i>
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii <i>National Institute for Clinical Excellence</i>
NMA	Metaanaliza sieciowa <i>Network metaanalysis</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 Prostaty <i>Prostate Cancer Working Group</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji <i>Progression free survival</i>
PLC	Placebo
p.o.	Podanie doustne leku
PrL	Program lekowy
PSA	Swoisty antygen gruczołu krokowego <i>Prostate Specific Antigen</i>
PSMA-PET	Pozytonowa tomografia emisyjna z wykorzystaniem ligandu swoistego dla antygenu błonowego gruczołu krokowego <i>Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>Randomized Controlled Trial</i>
RTH	Radioterapia
SIOG	Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej <i>International Society of Geriatric Oncology</i>
SMC	Szkocka agencja HTA <i>Scottish Medicine Consortium</i>
SUO	Towarzystwo Onkologii Urologicznej <i>Society of Urologic Oncology</i>
TK	Tomografia komputerowa
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	Ultrasonografia przezodbytnicza <i>Transrectal ultrasonography</i>

USPCC Amerykańska konferencja poświęcona rakowi prostaty
United States Prostate Cancer Conference

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie terapii darolutamidem (DAR, produkt leczniczy Nubeqa®) w skojarzeniu z deprivacją androgenową (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*) w ramach programu lekowego (PrL) B.56. o odpowiednio zmienionych zapisach.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- Opis problemu zdrowotnego;
- Przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu rak gruczołu krokowego (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- Prezentację opcji terapeutycznych finansowanych pacjentom z mHSPC w Polsce;
- Analizę rekomendacji dotyczących finansowania DAR wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie;
- Zdefiniowanie problemu decyzyjnego, w tym wybór komparatorów, wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Rak gruczołu krokowego jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u mężczyzn w Polsce oraz drugą przyczyną zgonów nowotworowych w tej populacji [1]. Pomimo postępu terapeutycznego, nadal nie istnieje leczenie pozwalające całkowicie wyeliminować chorobę, a u większości pacjentów rozwija się stadium oporności na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) i stadia przerzutowe. Z tego względu istnieje potrzeba wprowadzania kolejnych skutecznych rozwiązań terapeutycznych, które nie tylko przedłużają przeżycie, ale także pozwalają zachować jakość życia pacjentów.

Deprivacja androgenowa (ADT) pozostaje standardem postępowania w mHSPC, jednak w monoterapii nie zapobiega progresji do mCRPC w dłuższej perspektywie. W związku z tym, aktualne wytyczne rekomendują intensyfikację leczenia pacjentów w stadium mHSPC poprzez schematy dwu- lub trójkowe. W praktyce klinicznej istotna część chorych – ze względu na wiek, choroby współistniejące lub ograniczoną wydolność – nie kwalifikuje się do leczenia skojarzonego z chemioterapią.

W tej grupie pacjentów schemat DAR + ADT stanowi cenną opcję terapeutyczną, będąc alternatywą dla refundowanych już terapii dwulekowych (ADT + inhibitor szlaku receptora androgenowego, ARPI, ang.

androgen receptor pathway inhibitors)). Poszerzenie wachlarza dostępnych możliwości jest uzasadnione, ponieważ:

- **profil bezpieczeństwa DAR różni się od innych ARPI** – jego stosowanie może być korzystniejsze w określonych populacjach pacjentów,
- **w praktyce klinicznej pacjenci wymagają zindywidualizowanego leczenia** – dostępność kilku opcji o porównywalnej skuteczności, ale odmiennym profilu tolerancji i bezpieczeństwa, pozwala na lepsze dopasowanie terapii do potrzeb chorego,
- **DAR + ADT ma udokumentowaną skuteczność w mHSPC** [2–4], co potwierdza zasadność rozszerzenia refundacji o ten schemat również w Polsce.

Podsumowując, wprowadzenie terapii DAR + ADT w mHSPC nie jest powieleniem już istniejących rozwiązań, lecz realnym poszerzeniem możliwości terapeutycznych, umożliwiającym optymalny dobór leczenia dla heterogennej populacji pacjentów.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61): Jest to nowotwór złośliwy, inicjujący się w komórkach gruczołu krokowego, integralnej części męskiego układu rozrodczego. Etiologia tego nowotworu jest wieloczynnikowa, obejmuje zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Rak ten jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów u mężczyzn [5–8].

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (HSPC; ang. *hormone-sensitive / castrate-sensitive / endocrine-sensitive / hormone-naïve / hormone-dependent prostate cancer*): To podtyp raka gruczołu krokowego, którego progresja jest ściśle związana z obecnością męskich hormonów, głównie testosteronu. W tej postaci nowotworu, komórki rakowe wykazują ekspresję receptorów androgenowych, co sprawia, że są one wrażliwe na manipulacje poziomem androgenów w organizmie. Terapia deprivacji androgenowej (ADT) jest zatem kluczowym elementem leczenia w tej grupie pacjentów [9].

Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (mHSPC): Jest to zaawansowane stadium HSPC, w którym komórki nowotworowe rozprzestrzeniły się poza pierwotne miejsce występowania, dając przerzuty głównie do pozaregionalnych węzłów chłonnych, kości lub innych narządów. mHSPC może wystąpić w wyniku **nawrotu po początkowej lokalnej terapii raka gruczołu krokowego** lub być rozpoznany jako **pierwotna postać przerzutowa** (Rysunek 1). Rozróżnienie to może być kluczowe przy podejmowaniu decyzji o terapii systemowej [9, 10].

W kontekście mHSPC, używa się również terminu *high-volume metastatic disease*, który jest definiowany jako obecność przerzutów narządowych i/lub co najmniej czterech przerzutów kostnych, z których przynajmniej jeden znajduje się poza kręgosłupem i miednicą. Z kolei *low-volume metastatic disease* opisuje chorobę przerzutową, która nie spełnia kryteriów choroby o dużym obciążeniu. Rozróżnienie to jest przydatne przy wyborze leczenia mHSPC. Są one również związane z lepszym (*low-volume*) lub gorszym (*high-volume*) rokowaniem w stanie choroby mHSPC [9].

Mimo przerzutowego charakteru, komórki nowotworowe wciąż wykazują wrażliwość na terapię ADT. W kontekście klinicznym, głównym celem terapeutycznym jest opóźnienie progresji choroby, minimalizacja objawów oraz optymalizacja jakości życia pacjenta [9].

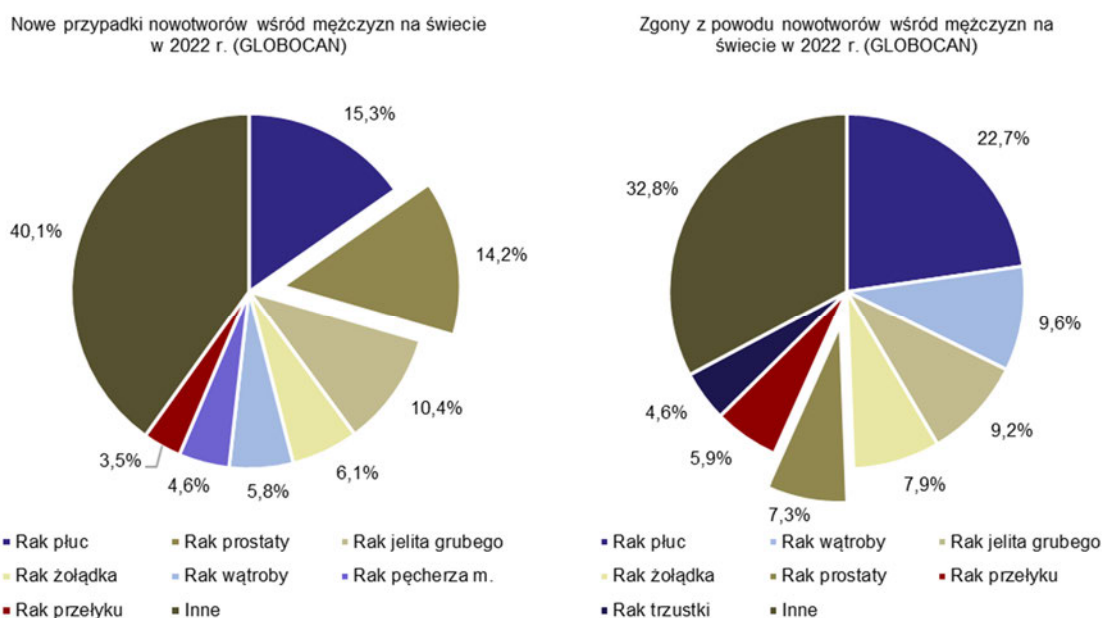
Rysunek 1.
Schemat obrazujący kolejne stadia rozwoju raka gruczołu krokowego [10]

[illegible]

Wzrost liczby przypadków w tych krajach może być również związany z lepszym dostępem do badań przesiewowych oraz z większą świadomością społeczną na temat tej choroby [5, 11].

Od połowy lat 90. w krajach o wysokim dochodzie zaobserwowano znaczny spadek wskaźników umieralności, co prawdopodobnie odzwierciedla postępy w leczeniu oraz wcześniejszym wykrywaniu choroby. W tym samym okresie w wielu krajach Europy Środkowo-Wschodniej, Azji i Afryki współczynniki umieralności wzrosły. W niektórych państwach współczynniki te utrzymywały się na wyższym poziomie aż do niedawna, częściowo odzwierciedlając jednocześnie wzrost zapadalności oraz ograniczony dostęp do badań przesiewowych. Najnowsze dane dotyczące umieralności w krajach rozwiniętych wskazują, że spadkowa tendencja utrzymuje się w większości Europy, z wyjątkiem krajów bałtyckich i Europy Wschodniej [11].

Rysunek 2.
Nowe przypadki i zgony wśród mężczyzn z powodu nowotworów złośliwych na świecie (GLOBOCAN 2022) [11]



POLSKA

Rak gruczołu krokowego stanowi istotny problem zdrowotny wśród mężczyzn w Polsce. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2023 roku liczba nowo zdiagnozowanych przypadków tego nowotworu wyniosła 23 710, współczynnik ASR wyniósł 61,90 na 100 tys. dla standardowej populacji świata oraz 149,32 na 100 tys. dla standardowej populacji Europy. W tym samym roku odnotowano 5 859 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego, współczynnik ASR wyniósł 13,46 na 100 tys. dla standardowej populacji świata oraz 46,66 na 100 tys. dla standardowej populacji Europy [14].

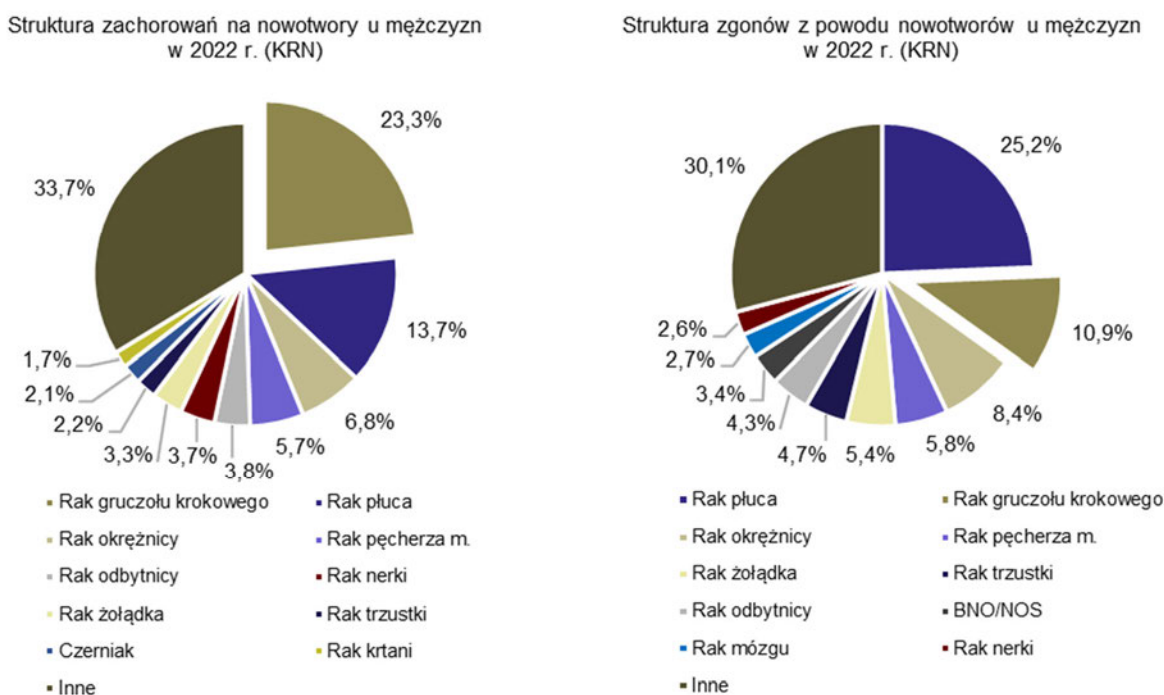
W Polsce, w 2022 roku rak gruczołu krokowego był najczęściej diagnozowanym (23,3%) nowotworem złośliwym u mężczyzn, stanowił drugi, po raku płuca, najczęstszy nowotwór (10,9%) prowadzący do

zgonu wśród mężczyzn (Rysunek 3). Trend ten jest jeszcze bardziej widoczny w grupie wiekowej 65+, w której rak prostaty odpowiada za 27% zachorowań oraz 13% zgonów z powodu nowotworów [1].

Nowotwory gruczołu krokowego cechują się najwyższą dynamiką wzrostu zachorowalności przy jednoczesnej stabilizacji poziomu umieralności i poprawie wskaźników przeżycia w ciągu ostatnich dziesięciu lat. Struktura zachorowań przypomina struktury innych krajów o wysokim wskaźniku rozwoju społecznego [1].

Ze względu na postępującą poprawę w diagnostyce oraz rosnącą świadomość społeczną dotyczącą raka gruczołu krokowego, coraz rzadziej diagnozuje się tę chorobę w postaci rozsianej. Z analizy danych KRN wynika, że w 2006 roku 20% pacjentów miało zaawansowaną postać choroby w chwili diagnozy, podczas gdy w 2016 roku odsetek ten spadł do 13% [15].

Rysunek 3.
Struktura zachorowań i zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn w 2022 r. (dane KRN) [1]



BNO/NOS – odsetek zgonów stwierdzonych bez określenia punktu wyjścia nowotworu (ICD-10 C80+C76).

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Dokładne oszacowania wielkości populacji dorosłych mężczyzn z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami zostały przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet, stanowiącej integralną część analiz HTA [16].

2.3. Etiopatogeneza

2.3.1. Nowotwór pierwotny

Etiologia raka gruczołu krokowego nie została do końca poznana. Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworu stercza jest wiek. Zachorowalność znacząco wzrasta u osób powyżej 50. roku życia, osiągając wartość szczytową wśród mężczyzn w wieku 65–79 lat [17].

Do innych, istotnych czynników przyczyniających się do rozwoju raka stercza należą uwarunkowania genetyczne. Ryzyko rozwoju choroby u mężczyzn, których krewni I st. zachorowali na ten nowotwór, jest dwukrotnie większe od ryzyka występującego u mężczyzn, których krewni nie chorowali na raka gruczołu krokowego. Niektóre mutacje genowe np. BRCA2 mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania [18].

Z czynników modyfikowalnych, znaczenie ma dieta wysokotłuszczowa i otyłość, również brak aktywności fizycznej, palenie tytoniu i narażenie na androgeny mogą przyczyniać się do rozwoju raka tego narządu [17].

2.3.2. Przejście w stan przerzutowy i/lub nawrót choroby

Rozwój przerzutów w raku gruczołu krokowego, który początkowo był diagnozowany jako ograniczony do prostaty, również jest wynikiem skomplikowanego procesu biologicznego. Wśród kluczowych czynników, które przyczyniają się do tej transformacji należy wymienić:

- zmiany w receptorze androgenowym (AR) – rak gruczołu krokowego jest złożoną chorobą nowotworową, której rozwój i progresja są ściśle związane z działaniem androgenów i ich interakcją z receptorem androgenowym. Komórki rakowe mogą rozwijać mutacje lub zmiany w ekspresji AR, co może prowadzić do zwiększonej aktywności sygnałowej AR, nawet w obecności terapii deprywacji androgenowej co obserwuje się w przypadku progresujących do stanu opornego na kastrację (CRPC);
- angiogeneza – komórki rakowe mają zdolność do stymulowania tworzenia nowych naczyń krwionośnych, które dostarczają im składników odżywczych. Nowe naczynia krwionośne mogą również ułatwiać komórkom rakowym przedostawanie się do krwiobiegu i przenoszenie się do innych części ciała;
- obecność mikroprzerzutów w momencie pierwotnej diagnozy, które mogą pozostać w stanie uśpienia przez wiele lat;

- niedoskonałość leczenia pierwotnego (np. prostatektomii, radioterapii), podczas którego nie powiodło się usunięcie lub zniszczenie wszystkich komórek rakowych – te podobnie jak w przypadku mikroprzerzutów mogą pozostać uśpione przez dłuższy czas [19, 20].

2.4. Rozpoznanie

W celu rozpoznania raka gruczołu krokowego wykonuje się następujące badania diagnostyczne:

- badanie *per rectum* – ang. *digital rectal exam* (DRE),
- określenie stężenia PSA w surowicy,
- diagnostykę obrazową: ultrasonografię przezodbytniczą (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*), rezonans magnetyczny (MRI), tomografię komputerową (TK) oraz scyntyografię kości,
- biopsję stercza [7, 8].

Pierwszym, najczęściej wykonywanym badaniem u mężczyzn z podejrzeniem raka gruczołu krokowego jest badanie palpacyjne przez odbytnicę (DRE). Większość raków stercza rozwija się w strefie obwodowej gruczołu krokowego, dzięki czemu można je wykryć za pomocą DRE. Metoda ta umożliwia wykrycie zmian o objętości większej niż 0,2 ml. Uważa się jednak, że wartość diagnostyczna badania jest ograniczona i w dużej mierze zależna od doświadczenia lekarza [21].

Do podstawowych badań diagnostycznych raka stercza należy określenie stężenia PSA w surowicy. PSA jest białkiem wytwarzanym przez komórki gruczołu krokowego, odpowiedzialnym za utrzymanie płynnej postaci nasienia. PSA stanowi antygen specyficzny dla gruczołu krokowego (nie jest to marker swoisty dla raka), stąd zwiększony poziom PSA może występować w łagodnych przerostach prostaty, zapaleniu gruczołu krokowego lub w innych stanach niezłośliwych. Badanie PSA ma jednak dużą wartość diagnostyczną w przypadku wykrywania raka stercza. 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 raka gruczołu krokowego. Wyższe stężenia PSA wskazują na większe prawdopodobieństwo raka, jednak u niektórych mężczyzn, mimo niskiego stężenia PSA w surowicy, stawiane jest rozpoznanie C61. U mężczyzn z PSA 3–10 ng/ml zalecane jest powtórne oznaczenie PSA w celu potwierdzenia podwyższonego stężenia, przed podjęciem decyzji o potrzebie dalszej diagnostyki [8, 22].

W przypadku stwierdzenia wskazań do pogłębionej diagnostyki, najczęściej przeprowadzanym badaniem obrazowym gruczołu krokowego jest ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS). Badanie TRUS umożliwia uwidocznienie granic i struktury wewnętrznej gruczołu krokowego, jednak jego wartość w wykrywaniu raka i określaniu stopnia zaawansowania jest ograniczona. Wykonanie TRUS pozwala natomiast, na precyzyjny pomiar objętości gruczołu i ustalenie miejsca pobrania wycinka tkanki za pomocą biopsji przezodbytniczej [7, 8].

Ostateczne rozpoznanie raka gruczołu krokowego dokonywane jest w oparciu o wynik badania cytologicznego lub histologicznego uzyskanego poprzez biopsję. Biopsja może być wykonywana przezodbytniczo lub przezpowłokowo. Złotym standardem jest badanie histologiczne wycinków pobranych w wielomiejscowej biopsji rdzeniowej (gruboigłowej) pod kontrolą TRUS. Rzadziej wycinek pobiera się operacyjnie. Na podstawie obrazu mikroskopowego można ocenić stopień złośliwości histopatologicznej raka z zastosowaniem skali Gleasona (Rozdz. 2.5) [7, 8].

Poza miejscową oceną narządu, wykonywana jest również ocena zaawansowania regionalnego oraz systemowego, którego dokonuje się poprzez ocenę węzłów chłonnych, narządów jamy brzusznej oraz kości. Rezonans magnetyczny (MRI) jest najbardziej czułym badaniem obrazowym gruczołu krokowego, a w przypadku choroby o wysokim ryzyku, służy również do oceny stanu węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych. Tomografia komputerowa ma niewielkie znaczenie w ocenie miejscowego zaawansowania, ale jest pomocna w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych. Scyntygrafia kości znajduje szerokie zastosowanie u chorych na raka gruczołu krokowego, ze względu na skłonność tego nowotworu do przerzutowania do układu kostnego [6, 23, 24].

2.5. Klasyfikacja i ocena zaawansowania

W przypadku większości nowotworów litych, w tym raka gruczołu krokowego, do oceny stopnia zaawansowania choroby stosowana jest klasyfikacja TNM, która uwzględnia zaawansowanie guza pierwotnego (T), obecność i rozległość przerzutów do węzłów chłonnych (N) oraz obecność przerzutów odległych (M). Ocena stopnia zaawansowania może uwzględniać także wynik badania histopatologicznego tkanki po radykalnym zabiegu operacyjnym, określa się ją wówczas pTNM. Klasyfikacja pTNM w dużej mierze odzwierciedla kliniczną – TNM (Tabela 1) [8].

Tabela 1.
Klasyfikacja TNM według UICC (8. edycja z 2017 r.) [8]

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Nie można określić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, nie wykazują go badania obrazowe
T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego; stanowi ≤5% wyciętej tkanki stercza
T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego; stanowi >5% wyciętej tkanki stercza
T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej z jednego lub obu płatów gruczołu (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz wyczuwalny i ograniczony do stercza
T2a	Guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata stercza
T2b	Guz zajmuje ponad połowę jednego płata stercza, ale nie zajmuje obu płatów
T2c	Guz zajmuje oba płaty stercza

Cecha	Definicja
T3	Guz nacieka poza torebkę stercza
T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jedno- lub obustronne)
T3b	Guz nacieka pęcherzyk(-i) nasienny(-e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka struktury sąsiadujące, inne niż pęcherzyki nasienne (zwieracz zewnętrzny odbytu, mięsień dźwigacz odbytu, pęcherz lub ścianę miednicy)
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych (nie pobierano wycinków z regionalnych węzłów chłonnych do badania histopatologicznego)
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut(-y) w regionalnych węzłach chłonnych
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny(-e) przerzut(-y) odległy(-e)
M1a	Przerzut(-y) w 1 lub w wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzuty do kości
M1c	Przerzuty odległe z towarzyszącymi przerzutami w kościach lub bez takich przerzutów

W celu precyzyjnego ustalenia stopnia złośliwości mikroskopowej raka gruczołu krokowego zwykle stosuje się skalę Gleasona. Obraz mikroskopowy raka jest często niejednorodny, obserwuje się obszary o zróżnicowanym wyglądzie komórek i architekturze tkanki. Z uwagi na częstą budowę guza z komórek o różnych stopniach zróżnicowania, dla każdego pacjenta przypisuje się dwa stopnie. Pierwszy stopień podaje się w celu opisanie komórek, które składają się na największy obszar guza, a stopień drugi opisuje komórki dla drugiego pod względem wielkości obszaru. W oryginalnym systemie klasyfikacji Gleasona wyróżniano 5 stopni (w skali od 1 do 5), określających stopień zróżnicowania komórek nowotworowych, 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). Na podstawie konsensu ISUP z 2014 r. stopnie 1. i 2. zostały wyeliminowane, tak więc aktualnie wynik w skali Gleasona mieści się w przedziale 6-10. 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. W latach 2014 i 2019 ISUP zatwierdziło nowy pięciostopniowy system klasyfikacji (zakres od 1 do 5), który jest już stosowany w nowej klasyfikacji nowotworów gruczołu krokowego WHO z 2022 r. (Tabela 2). Nowy system stopniowania nie został opracowany w celu zastąpienia systemu Gleasona, ale opiera się on na wyniku Gleasona i zapewnia dokładniejszą stratyfikację ryzyka [8, 25, 26].

Tabela 2.
Grupy rokownicze według skali Gleasona [8, 25]

Ocena ISUP	Wynik w skali Gleasona		Ryzyko
I	2-6	≤3+3	Niskie
II	7	3+4	Umiarkowane korzystne
III	7	4+3	Umiarkowane niekorzystne

Ocena ISUP	Wynik w skali Gleasona		Ryzyko
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 3).

Tabela 3.
Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona [8]

Grupa	T	N	M	PSA [ng/ml]	Wskaźnik Gleasona	Ocena ISUP
I	1a–c	0	0	<10	≤6	1
	2a	0	0	<10	≤6	1
IIA	1a–c	0	0	<10	7	2
	1a–c	0	0	≥10 i <20	≤6	1
	2a, b	0	0	<10	7	2
	2a, b	0	0	≥10 i <20	≤6	1
	2b	0	0	<10	≤6	1
IIB	1a–c	0	0	≥10 i <20	7	2
	1a–c	0	0	Każde	7	3
	2a, b	0	0	Każde	7	3
	2a, b	0	0	≥10 i <20	7	2
III	1–2	0	0	Każde	≥8	4/5
	1–2	0	0	>20	Każdy	Każdy
	2c	0	0	Każde	Każdy	Każdy
IV	3–4	0	0	Każde	Każdy	Każdy
	Każde	1	0	Każde	Każdy	Każdy
	Każde	Każde	1	Każde	Każdy	Każdy

ISUP (ang. *International Society of Urological Pathology*) – międzynarodowe towarzystwo urologiczne

I – ryzyko niskie

IIA – ryzyko umiarkowane korzystne

IIB – ryzyko umiarkowane niekorzystne

III – ryzyko wysokie

IV – ryzyko wysokie (rak miejscowo zaawansowany)

2.6. Stany kliniczne raka gruczołu krokowego

Grupa Robocza ds. Raka Gruczołu Krokowego (PCWG) opracowała model stanów klinicznych raka prostaty, ukierunkowany na zapewnienie właściwego postępowania klinicznego oraz rozwoju nowych technologii terapeutycznych. Podział na stany kliniczne uwzględnia stopień zaawansowania pierwotnego guza, obecność lub brak odległej choroby w badaniach obrazowych (obecność/brak przerzutów), poziom testosteronu (oporność/brak oporności na kastrację) oraz wcześniejsze stosowanie chemioterapii (Tabela 4) [27, 28].

Tabela 4.
Model stanów klinicznych opracowany przez PCWG [28]

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 prostaty (naciekanie sąsiednich struktur i zajęcie sąsiadujących węzłów chłonnych, bez odległych przerzutów).
Rosnący PSA – niepowodzenie biochemiczne po operacji/naświetlaniu	Wrażliwy na kastrację nieprzerzutowy rak prostaty, 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).
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.
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.

2.7. Obraz kliniczny

Rak stercza we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie wywołuje objawów klinicznych. Niekiedy u chorych występują objawy ze strony układu moczowego będące następstwem rozrostu stercza, takie jak częstomocz, nykturia, nagłe parcie, pieczenie w czasie mikcji, wąski strumień moczu, uczucie niepełnego wypróżnienia, sporadycznie występuje krwinkomocz [6, 7].

Często pierwsze objawy związane są z wystąpieniem przerzutów do kości, przejawiające się w postaci bólu kostnego, ucisku innych struktur, rzadko dochodzi do złamań kości. U pacjentów niekiedy obserwuje się zaburzenia neurologiczne, które mogą wystąpić w przypadku przerzutów do kręgosłupa, prowadząc do ucisku na rdzeń kręgowy i objawów neurologicznych, takich jak osłabienie kończyn, zaburzenia czucia czy trudności w oddawaniu moczu [6, 7].

2.8. Rokowanie i przebieg naturalny

Najczęściej w początkowym stadium choroby, rak gruczołu krokowego jest ograniczony do obwodowej części narządu, w której powstaje, a pacjent nie odczuwa objawów klinicznych. Zazwyczaj w kolejnych latach, następuje faza inwazyjna choroby, kiedy nowotwór nacieka sąsiadujące tkanki i narządy oraz rozprzestrzenia się w organizmie. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, drogą naczyń limfatycznych. Przerzuty powstają również drogą naczyń krwionośnych. Rak stercza daje przerzuty do kości, rzadziej ogniska przerzutowe są widoczne w wątrobie, płucach i mózgu [5].

Rokowanie dla pacjentów z mHSPC jest zróżnicowane i zależy od wielu czynników, takich jak ogólny stan zdrowia pacjenta, rozpoznanie w momencie diagnozy (pierwotnie rozpoznany mHSPC lub nawrót po leczeniu regionalnym), lokalizacja i liczba przerzutów oraz ewentualna odpowiedź na wcześniejsze leczenie. Chociaż mHSPC jest zaawansowaną postacią raka, odpowiedź na ADT jest zazwyczaj dobra, co prowadzi do poprawy objawów i przedłużenia czasu przeżycia. Szacunkowy czas przeżycia całkowitego w zależności od rozpoznania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5) [5, 10].

Tabela 5.
Mediana przeżycia całkowitego w zależności od momentu postawienia rozpoznania i stopnia obciążenia przerzutami [10]

Populacja	Niskie obciążenie przerzutami (ang. <i>low volume</i>)	Wysokie obciążenie przerzutami (ang. <i>high volume</i>)
Pacjenci nawrotowi wcześniej leczeni miejscowo (ang. <i>metachronous</i>)	mediana OS: 8 lat	mediana OS: 4,5 roku
Pacjenci zdiagnozowani <i>de novo</i> (ang. <i>synchronous</i>)	mediana OS: 4,5 roku	mediana OS: 3 lata

Dotyczy pacjentów leczonych wyłącznie ADT

Wprowadzenie nowych terapii skojarzonych z ADT, takich jak chemioterapia czy nowsze leki antyandrogenowe, dodatkowo poprawiło rokowanie dla pacjentów z mHSPC. Mediana czasu przeżycia dla pacjentów z mHSPC, dzięki nowoczesnym terapiom, może sięgać kilku lat. Niemniej jednak, mimo początkowej odpowiedzi na leczenie, większość pacjentów z mHSPC w końcu rozwija postać oporną na kastrację (mCRPC) [5].

2.9. Leczenie

Podstawą leczenia pacjentów z nowo rozpoznanym, zaawansowanym lub przerzutowym, wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mHSPC) jest terapia deprywacji androgenowej (ADT), realizowana poprzez chirurgiczną lub farmakologiczną kastrację [29].

ADT pozostaje niezbędnym elementem terapii jednak stosowanie monoterapii ADT nie jest obecnie rekomendowane, o ile nie istnieją przeciwwskazania do intensyfikacji leczenia. Wynika to z faktu, że sama kastracja nie zapobiega progresji choroby do stadium oporności na kastrację (CRPC) [29].

Aktualne podejście terapeutyczne zakłada intensyfikację leczenia w oparciu o:

- terapię dwulekową (dublet): ADT w połączeniu z docetakselem lub jednym z inhibitorów szlaku receptora androgenowego (ARPI: abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid),
- terapię trójkową (triplet): ADT + docetaksel + ARPI (abirateron lub darolutamid), zalecane szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem lub dużym obciążeniem przerzutami [29].

Dobór leczenia zależy od charakterystyki pacjenta i choroby, w tym:

- obecności cech wysokiego ryzyka,
- obciążenia przerzutami,
- stanu sprawności i chorób współistniejących, które mogą ograniczać stosowanie chemioterapii [29].

Dla pacjentów z chorobą niskiego ryzyka lub niskim obciążeniem przerzutami zaleca się najczęściej dublet ADT + ARPI, natomiast u chorych z wysokim ryzykiem lub dużym obciążeniem przerzutami preferowaną opcją jest triplet z docetakselem i ARPI - chyba że występują przeciwwskazania do zastosowania komponentu chemioterapii [29].

Dodatkowo, u pacjentów z niskim obciążeniem przerzutami, którzy nie otrzymali uprzednio leczenia miejscowego, możliwe jest zastosowanie radioterapii skierowanej na prostatę w skojarzeniu z systemową terapią hormonalną, co wydłuża czas do progresji i zmniejsza ryzyko powikłań ze strony układu moczowego [29].

Wprowadzenie leków z grupy ARPI II generacji znacząco zmieniło standard leczenia mHSPC, umożliwiając skuteczniejszą kontrolę choroby przy zróżnicowanych profilach bezpieczeństwa i farmakokinetyki (np. ograniczone przenikanie darolutamidu przez barierę krew-mózg). Dzięki temu możliwa jest indywidualizacja terapii w zależności od wieku, chorób współistniejących i tolerancji leczenia [29].

3. Wytyczne postępowania terapeutycznego

W celu określenia aktualnych zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z mHSPC przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zakwalifikowano 1 polskie oraz 7 zagranicznych wytycznych, aktualizowanych w ostatnim czasie (w 2023 r. lub później). Dodatkowo zidentyfikowano 2 dokumenty o charakterze konsensusu ekspertów, opublikowanych w 2024 r.

Zestawienie uwzględnionych wytycznych wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla mHSPC

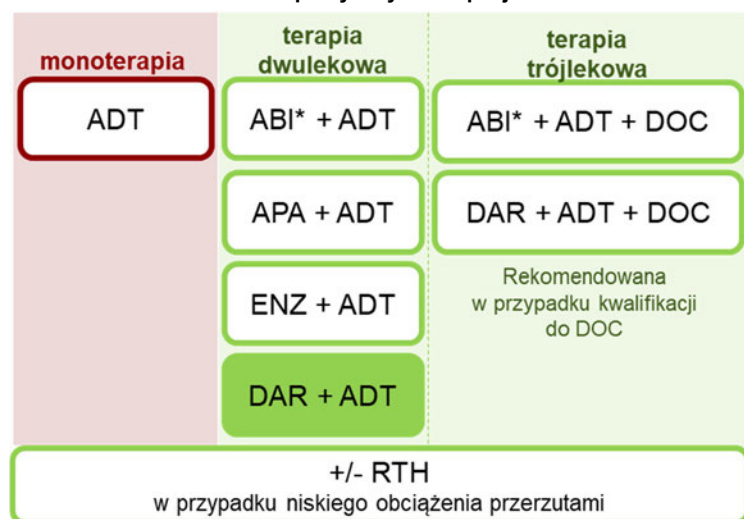
Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji/aktualizacji	Ref.
Wytyczne polskie			
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego	2023	[7]
Wytyczne zagraniczne			
European Association of Urology i inne towarzystwa (EAU / EANM / ESTRO / ESUR - ISUP / SIOG)	Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego	2025	[8]
The Oncology Committee of the French Urology Association (CCAFU)	Wytyczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego	2025	[30]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w przypadku zaawansowanego oraz przerzutowego raka gruczołu krokowego	2026	[31]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w przypadku raka gruczołu krokowego	2026	[2]
Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group (CUA-CUOG)	Wytyczne postępowania w mHSPC	2025	[32]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Postępowanie w hormonowrażliwym zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym raku gruczołu krokowego	2023	[33]
American Urological Association / Society of Urologic Oncology (AUA/SUO)	Wytyczne postępowania w zaawansowanym raku gruczołu krokowego	2023	[9]
Konsensus grupy ekspertów			
Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)	Konsensus dotyczący postępowania w zaawansowanym raku gruczołu krokowego	2024	[34]
US Prostate Cancer Conference (USPCC)	Konsensus dotyczący postępowania w nawrotowym i zaawansowanym raku gruczołu krokowego	2024	[35]

PODSUMOWANIE

Terapia dla pacjentów z mHSPC powinna być dostosowana do czynników takich jak: ogólny stan pacjenta, rozpoznanie w momencie diagnozy (pierwotnie rozpoznany mHSPC lub nawrót po leczeniu regionalnym), stopień rozprzestrzenienia choroby, wcześniej podjęte leczenie, odczuwane objawy, koszty leczenia, a leczenie prowadzone przez multidyscyplinarny zespół.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie u pacjentów z mHSPC terapii ADT podawanej w skojarzeniu z DOC i/lub ARPI. U pacjentów kwalifikujących się do terapii DOC, terapią wskazywaną jako opcja z wyboru jest schemat trójkłowy ARPI + DOC + ADT, natomiast w pozostałych przypadkach stosowana powinna być terapia podwójna ARPI + ADT, w tym DAR + ADT, stosowany niezależnie od stopnia obciążenia przerzutami (*high-volume / low-volume*) (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Podsumowanie zaleceń terapeutycznych dla pacjentów z mHSPC – EAU/EANM/ESTRO/ESUR- ISUP/SIOG 2025



Opcja nierekomendowana; opcja rekomendowana. *ABI podaje się w połączeniu z prednizonem.

Źródło: opracowanie własne w oparciu o najnowsze wytyczne towarzystw europejskich - EAU/EANM/ESTRO/ESUR- ISUP/SIOG 2025 [8].

Szczegółową analizę zawartych w poszczególnych dokumentach przedstawiono poniżej.

WYTYCZNE POLSKIE

PTOK/PTU 2023

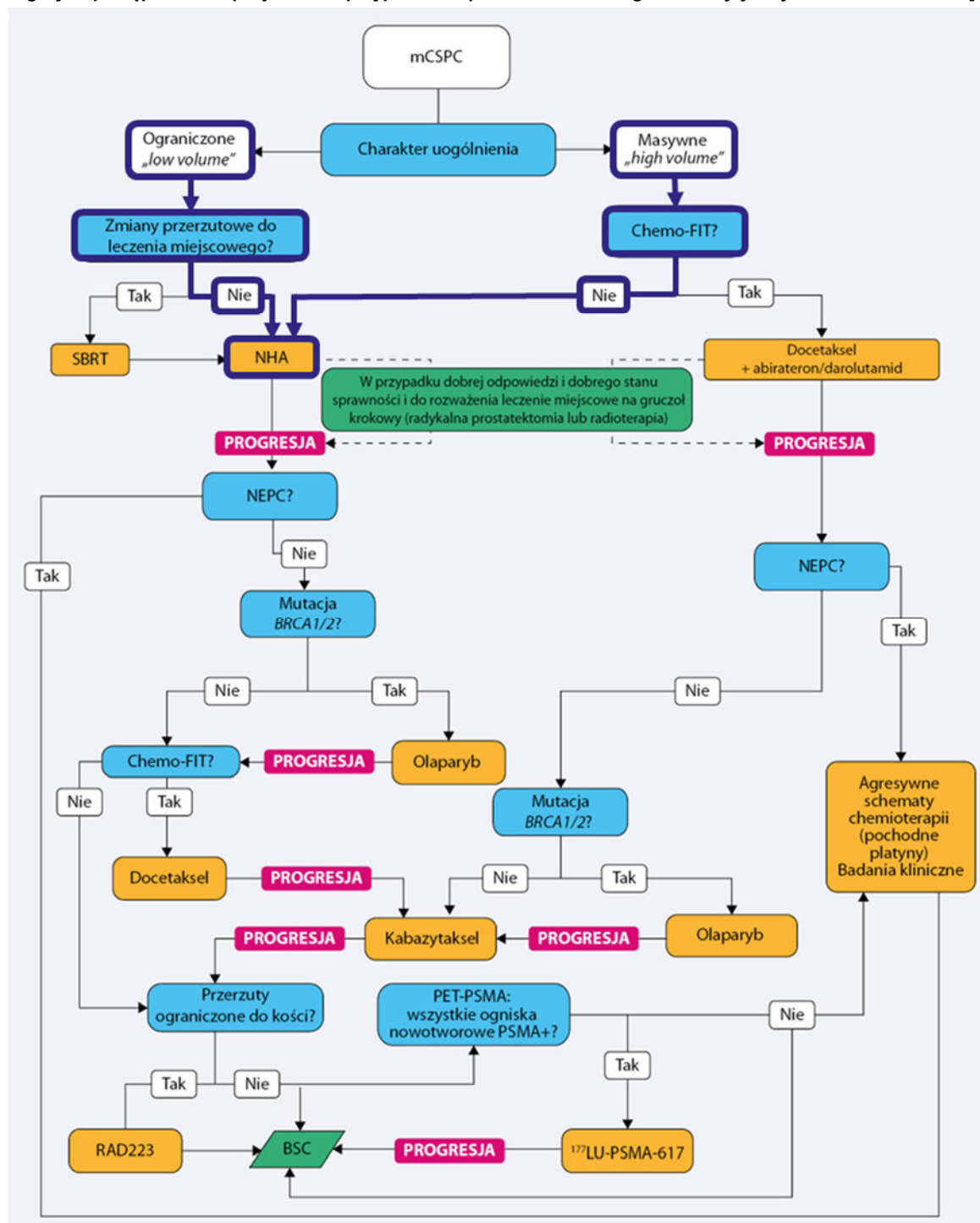
Polscy eksperci PTOK/PTU w wytycznych opublikowanych w 2023 r. wskazują, że u wszystkich pacjentów z mHSPC w stadium masywnego rozsiewu (wysokiego obciążenia przerzutami; *high-volume*) należy rozważyć terapię skojarzoną ADT z nowoczesnym lekiem hormonalnym (NHA, ang. *novel hormonal agent*) lub DOC. Jednocześnie podkreślono, że opcją o najwyższej aktywności u pacjentów z mHSPC jest terapia potrójna (ABI/DAR + DOC + ADT) (Tabela 7, Rysunek 5) [7].

Tabela 7.
Zalecenia PTOK i PTU dotyczące postępowania w mHSPC [7]

Rekomendacja	Ocena
DOC + ADT w porównaniu z ADT + NHA (nowoczesne leki hormonalne; ang. <i>novel hormonal agents</i> ; tj. ABI, ENZ, APA, DAR) charakteryzuje się porównywalną skutecznością	Poziom jakości dowodów naukowych I; Kategoria rekomendacji A
U wszystkich chorych z mHSPC o wysokim obciążeniu przerzutami (<i>high-volume</i>), zalecane jest rozważenie stosowania terapii skojarzonej opartej na połączeniu ADT + NHA (ABI, ENZ, APA, DAR) lub ADT + DOC	Poziom jakości dowodów naukowych I; Kategoria rekomendacji A
Terapia potrójna (ADT + DOC + ABI lub ADT + DOC + DAR) charakteryzuje się największą aktywnością w leczeniu chorych na mHSPC	Poziom jakości dowodów naukowych I; Kategoria rekomendacji A
Terapia potrójna (ADT + DOC + ABI lub ADT + DOC + DAR) jest opcją z wyboru dla chorych z mHSPC o wysokim obciążeniu przerzutami (<i>high-volume</i>)	Poziom jakości dowodów naukowych III; Kategoria rekomendacji B

Rysunek 5.

Algorytm postępowania z pacjentem w przypadku rozpoznania mHSPC zgodnie z wytycznymi PTOK i PTU 2023 [7]



NHA (ang. *novel hormonal agents*) – nowoczesne leki hormonalne;

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.

Kategorie 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

EAU / EANM / ESTRO / ESUR - ISUP / SIOG 2025

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi europejskich towarzystw naukowych, opcjami terapeutycznymi dla pacjentów z chorobą przerzutową są: ADT w połączeniu z ABI, ENZ lub APA, a także ADT w połączeniu z DAR, o ile pacjent spełnia kryteria kwalifikacji do takiego schematu. U chorych kwalifikujących się do terapii DOC zaleca się zastosowanie schematu trójkowego ABI/DAR + DOC + ADT (Tabela 8) [8].

Tabela 8.

Zalecenia EAU / EANM / ESTRO / ESUR- ISUP / SIOG 2025 dotyczące pierwszej linii leczenia mHSPC [8]

Rekomendacje	Siła rekomendacji
Terapia I linii	
Przypadki pacjentów z mHSPC należy konsultować w wielodyscyplinarnych zespołach.	Silna
W pierwszej linii leczenia, przy rozpoczęciu terapii ADT, należy zaproponować pacjentom zagrożonym wystąpieniem ucisku rdzenia kręgowego lub niedrożnością pęcherza moczowego, leczenie antagonistami GnRH lub przeprowadzenie orchidektomii	Silna
Można rozważyć krótkoterminowe podanie antagonistów receptora androgenowego starszej generacji pacjentom z guzem M1, którzy rozpoczynają terapię agonistami GnRH celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia zjawiska gwałtownego zaostrzenia dolegliwości (ang. <i>flare-up phenomenon</i>).	Słaba
Przy rozpoczęciu terapii ADT, należy zaproponować pacjentom zagrożonym wystąpieniem ucisku rdzenia kręgowego lub niedrożnością pęcherza moczowego, leczenie antagonistami GnRH lub przeprowadzenie orchidektomii.	Silna
Monoterapia antagonistami receptora androgenowego nie jest zalecana chorym w przypadku obecności przerzutów M1.	Silna
Monoterapia ADT nie powinna być zalecana pacjentom w przypadku choroby przerzutowej – M1, którzy nie mają przeciwwskazań do terapii skojarzonej i ich oczekiwana długość życia jest wystarczająca do tego, aby odczuć korzyści z zastosowania terapii skojarzonej (≥ 1 rok) oraz gdy pacjenci są w stanie zaakceptować zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.	Silna
Pacjentom z chorobą przerzutową M1, rekomenduje się ADT w skojarzeniu z ABI i prednizonem lub APA lub ENZ o ile spełniają kryteria kwalifikacji do zastosowania danego schematu terapeutycznego.	Silna
Pacjentom z chorobą przerzutową M1, rekomenduje się ADT w skojarzeniu z DAR o ile spełniają kryteria kwalifikacji do zastosowania danego schematu terapeutycznego.	Słaba
Pacjentom z chorobą przerzutową M1, którzy kwalifikują się do terapii DOC, należy zalecać DOC w skojarzeniu z ADT + ABI lub DAR.	Silna
Jeśli wykryto chorobę przerzutową (M1) i obciążenie przerzutami jest niskie (M1a), oprócz ADT warto stosować w skojarzeniu z RTH gruczołu krokowego (w dawkach do równowartości 72 Gy we frakcjach 2 Gy).	Silna
Poza warunkami badania klinicznego, nie zaleca się ADT w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym.	Silna
Terapia dostosowana do przerzutów może być oferowana pacjentom z przerzutami (M1) jedynie w warunkach badania klinicznego lub dobrze zaprojektowanego prospektywnego badania kohortowego.	Silna
Terapia wspomagająca	
Przy rozpoczynaniu długotrwałej terapii ADT, zalecana jest ocena pod kątem czynników ryzyka wystąpienia osteoporozy i wykonanie badania DEXA, celem łagodzenia powikłań kostnych.	Silna
Pacjentom stosującym leczenie skojarzone, zalecane jest wdrożenie profilaktyki utraty masy kostnej, celem zapobiegania złamaniom.	Silna
W przypadku terapii denosumabem lub bisfosfonianami, należy zaproponować suplementację wapnia i witaminy D oraz monitorować stężenie wapnia w surowicy.	Silna
Pacjentom z bolesnymi przerzutami do kości, na wczesnym etapie rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia paliatywnego, w tym dostosowanej radioterapii i leczenia przeciwbólowego.	Silna
Pacjentom z uciskiem rdzenia kręgowego, rekomendowane jest niezwłoczne rozpoczęcie terapii kortykosteroidami w dużych dawkach, a także dostępu do leczenia chirurgicznego, a następnie radioterapii. W przypadku niespełnienia wskazań do leczenia chirurgicznego, zalecana jest radioterapia.	Silna

CCAFU 2025

Według wytycznych Komitetu Onkologicznego Francuskiego Towarzystwa Urologicznego (CCAFU), terapia oparta na ARPI + ADT (ABI/APA/ENZ/DAR + ADT) stanowi podstawę leczenia wszystkich pacjentów z mHSPC. W synchronicznym nowotworze z wysokim obciążeniem przerzutami, jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia DOC, wytyczne zalecają zastosowanie schematu potrójnego (ABI/DAR + DOC + ADT) (Tabela 9) [30].

Tabela 9.
Zalecenia CCAFU dotyczące leczenia mHSPC [30]

Rekomendacje	Ocena
Radioterapia jest zalecana u pacjentów z mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami w konwencjonalnych badaniach obrazowych.	Poziom dowodów: wysoki
Intensyfikacja leczenia systemowego poprzez dodanie ARPI jest zalecana u wszystkich pacjentów z chorobą przerzutową (ARPI + ADT).	Poziom dowodów: wysoki
Terapia ARPI + ADT może opierać się na ABI, APA lub ENZ.	Poziom dowodów: wysoki
Terapia ARPI + ADT może opierać się na DAR.	Poziom dowodów: niski
ARPI stosowane w połączeniu z ADT i DOC mogą obejmować ABI lub DAR.	Poziom dowodów: wysoki
Stosowanie terapii potrójnej jest rekomendowane w synchronicznym mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami, jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia DOC.	-

ESMO 2026

Według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO) u pacjentów z synchronicznym mHSPC i niskim obciążeniem przerzutami silnie rekomendowaną opcją terapeutyczną jest terapia dwulekowa oparta na ARPI w skojarzeniu z ADT (ABI/APA/ENZ/DAR + ADT). W tej samej populacji z wysokim obciążeniem przerzutami terapia dwulekowa ARPI + ADT jest preferowana w sytuacji braku możliwości zastosowania DOC.

W metachronicznym mHSPC – zarówno przy niskim, jak i wysokim obciążeniu przerzutami – rekomendowane pozostają schematy APA/ENZ/DAR + ADT. Z kolei u pacjentów kwalifikujących się do leczenia DOC, zwłaszcza w przypadku wysokiego obciążenia przerzutami, zalecanym postępowaniem jest terapia trójklekowa, najczęściej DAR + DOC + ADT (Tabela 10).

Tabela 10.
Zalecenia ESMO 2026 dotyczące leczenia mHSPC [31]

Rekomendacja	Zalecane opcje terapeutyczne	Ocena
synchroniczny (de novo) mHSPC		
Schemat ARPI + ADT jest silnie rekomendowany u pacjentów z de novo mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami.	ABI+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 4
	APA+ADT	
	ENZ+ADT	
	DAR+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 3

	DAR+DOC+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 4	
Schemat ARPI+DOC+ADT może być rozważony u wybranych pacjentów z <i>de novo</i> mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami, którzy kwalifikują się do terapii DOC.	ABI+DOC+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 4, schemat niezatwierdzony przez EMA i FDA	poziom wiarygodności danych: III, siła zaleceń: C
	ENZ+DOC+ADT	schemat niezatwierdzony przez EMA i FDA	
Schemat ARPI+DOC+ADT jest rekomendowany u pacjentów z <i>de novo</i> mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami, którzy kwalifikują się do terapii DOC.	DAR+DOC+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 4	poziom wiarygodności danych: II, siła zaleceń: A
	ABI+DOC+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 4, schemat niezatwierdzony przez EMA i FDA	
	ENZ+DOC+ADT	schemat niezatwierdzony przez EMA i FDA	
Schemat ARPI + ADT jest rekomendowany u pacjentów z <i>de novo</i> mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami, którzy nie kwalifikują się do terapii DOC.	ABI+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 4;	poziom wiarygodności danych: I, siła zaleceń: A
	APA+ADT		
	ENZ+ADT		
	DAR+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 3	
Radioterapia guza pierwotnego w połączeniu z leczeniem systemowym jest zalecana u pacjentów z <i>de novo</i> mHSPC o niskim obciążeniu przerzutami.	-	poziom wiarygodności danych: II, siła zaleceń: A	
Radioterapia może być również zalecana u pacjentów z <i>de novo</i> mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami, ze względu na jego działanie zapobiegające ciężkim objawom ze strony układu moczowo-płciowego.	-	poziom wiarygodności danych: II, siła zaleceń: B	
U pacjentów otrzymujących ARPI+DOC+ADT, radioterapię prostaty należy rozpocząć po zakończeniu leczenia DOC.	-	poziom wiarygodności danych: III, siła zaleceń: A	
Zalecany czas trwania leczenia systemowego u pacjentów z <i>de novo</i> mHSPC wynosi: 6 cykli DOC, leczenie ARPI do progresji choroby oraz ADT dożywotnio. Indywidualizację terapii należy rozważać w każdym przypadku osobno, uwzględniając odpowiedź na leczenie, choroby współistniejące oraz tolerancję.	-	poziom wiarygodności danych: III, siła zaleceń: A	
Stosowanie kwasu zoledronowego lub denosumabu raz w miesiącu nie jest zalecane w mHSPC.	-	poziom wiarygodności danych: II, siła zaleceń: E	
Schemat DOC+ADT zasadniczo nie powinien być rekomendowany w mHSPC.	-	poziom wiarygodności danych: I, siła zaleceń: D	
Jeśli ARPI nie są dostępne, schemat DOC+ADT jest zalecany u pacjentów w dobrym stanie ogólnym z <i>de novo</i> mHSPC.	-	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 3	poziom wiarygodności danych: I, siła zaleceń: A
Monoterapia ADT zasadniczo nie może być rekomendowana.	-	poziom wiarygodności danych: I, siła zaleceń: D	
Monoterapia ADT powinna być stosowana wyłącznie u wybranych pacjentów w złym stanie ogólnym z krótką oczekiwaną długością życia.	-	poziom wiarygodności danych: I, siła zaleceń: C	
metachroniczny mHSPC			
	APA+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 4	
	ENZ+ADT		

Schemat ARPI + ADT jest głównie rekomendowany u pacjentów z metachronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami.	DAR+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 3	poziom wiarygodności danych: II, siła zaleceń: A
Decyzję o leczeniu metachronicznego mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami za pomocą ARPI+ADT należy podejmować z uwzględnieniem oczekiwanej długości życia oraz chorób współistniejących.	-		poziom wiarygodności danych: II, siła zaleceń: A
Terapia DOC nie jest rekomendowana u pacjentów z metachronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami.	-		poziom wiarygodności danych: II, siła zaleceń: E
Schemat ARPI + ADT jest rekomendowany u pacjentów z metachronicznym mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami.	APA+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 4	poziom wiarygodności danych: II, siła zaleceń: A
	ENZ+ADT		
	DAR+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 3	
Schemat ARPI+DOC+ADT może być rekomendowany u pacjentów z metachronicznym mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami.	DAR+DOC+ADT	ESMO-MCBS v2.0 ocena: 4	poziom wiarygodności danych: II, siła zaleceń: B
	ENZ+DOC+ADT	schemat niezatwierdzony przez EMA i FDA	

NCCN 2026

Według opublikowanych w 2026 r. wytycznych NCCN, u pacjentów z mHSPC o wysokim obciążeniu przerzutami (*high-volume*) preferowanym schematem leczenia jest terapia potrójna ABI/DAR + DOC + ADT lub terapia dwulekowa ABI/APA/ENZ + ADT. Z kolei u pacjentów z mHSPC o niskim obciążeniu przerzutami (*low-volume*) terapią z wyboru pozostaje schemat dwulekowy ABI/APA/ENZ + ADT. W obu podgrupach – zarówno *high-volume*, jak i *low-volume* – oceniany schemat DAR + ADT został wskazany jako inna, zalecana opcja terapeutyczna (Tabela 11) [2].

Tabela 11.
Terapie zalecane w przypadku mHSPC zgodnie z wytycznymi NCCN [2]

Interwencja	E	S	Q	C	A
mHSPC o wysokim obciążeniu przerzutami (<i>high-volume</i>), synchroniczny i metachroniczny					
Preferowane interwencje					
ADT + DOC + ABI (kategoria 1)	4	3	4	4	3
ADT + DOC + ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i>) (kategoria 2B)	3	3	3	3	3
ADT + DOC + DAR (kategoria 1)	4	3	4	4	2
ADT + ABI (kategoria 1)	4	3	4	4	3
ADT + ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i>) (kategoria 2B)	3	3	3	3	3
ADT + APA (kategoria 1)	4	3	4	4	2
ADT + ENZ (kategoria 1)	4	3	4	4	2
Inne zalecane interwencje terapeutyczne					
ADT + DOC + APA (kategoria 2B)	3	3	3	3	2
ADT + DOC + ENZ (kategoria 2B)	4	3	3	3	2
ADT + DAR (kategoria 2A)	4	4	4	4	2

Interwencja	E	S	Q	C	A
mHSPC o niskim obciążeniu przerzutami (<i>low-volume</i>), synchroniczny					
Preferowane interwencje					
ADT + ABI (kategoria 1)	4	3	5	4	3
ADT + ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i>) (kategoria 2B)	3	3	3	3	3
ADT + APA (kategoria 1)	4	3	4	4	2
ADT + ENZ (kategoria 1)	4	3	4	4	2
Inne zalecane interwencje terapeutyczne					
ADT + DAR (kategoria 2B)	3	4	4	4	2
ADT + DOC + ABI (kategoria 2B)	3	3	4	4	3
ADT + DOC + ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i>) (kategoria 2B)	3	3	3	3	3
ADT + DOC + APA (kategoria 2B)	3	3	3	3	2
ADT + DOC + DAR (kategoria 2B)	3	3	3	4	2
ADT + DOC + ENZ (kategoria 2B)	3	3	3	3	2
ADT + EBRT pierwotnego guza	Bd	bd	bd	bd	bd
ADT + EBRT pierwotnego guza + ABI (kategoria 2A)	Bd	bd	bd	bd	bd
ADT + EBRT pierwotnego guza + ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i>) (kategoria 2B)	Bd	bd	bd	bd	bd
ADT + EBRT pierwotnego guza + APA (kategoria 2B)	Bd	bd	bd	bd	bd
ADT + EBRT pierwotnego guza + DOC (kategoria 2B)	Bd	bd	bd	bd	bd
ADT + EBRT pierwotnego guza + ENZ (kategoria 2B)	Bd	bd	bd	bd	bd
mHSPC o niskim obciążeniu przerzutami (<i>low-volume</i>), metachroniczny					
Preferowane interwencje					
ADT + ABI (kategoria 1)	4	3	4	4	3
ADT + ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i>) (kategoria 2B)	3	3	3	3	3
ADT + APA (kategoria 1)	4	3	4	4	2
ADT + ENZ (kategoria 1)	4	3	4	4	2
Inne zalecane interwencje terapeutyczne					
ADT + DAR (kategoria 2B)	4	4	4	4	2

mHSPC synchroniczny – odnosi się do pacjentów, u których rak gruczołu krokowego z przerzutami jest diagnozowany jednocześnie z pierwotnym rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (*de novo*) [10];

mHSPC metachroniczny – Dotyczy pacjentów, którzy pierwotnie zostali zdiagnozowani z miejscowym rakiem gruczołu krokowego i byli początkowo leczeni za pomocą terapii radykalnej, takiej jak prostatektomia lub radioterapia. W przeciwieństwie do pacjentów z MOCRPC, u których obserwuje się rosnący poziom PSA w trakcie leczenia ADT i u których następnie rozwijają oporność na kastrację, metachroniczny mHSPC dotyczy tych pacjentów, którzy są obserwowani w kontekście rosnącego PSA aż do momentu pojawienia się przerzutów, a następnie rozpoczyna się leczenie ADT (pacjenci nawrotowi) [10].

Kategorie poszczególnych bloków i ich definicje przedstawiono w Aneksie (Aneks A)

E – Skuteczność

S – Bezpieczeństwo

Q – Jakość dowodów naukowych

C – Spójność dowodów naukowych

A – Przystępność kosztowa (w tym koszt leku, leczenia podtrzymującego, infuzji, monitorowania toksyczności, postępowania w przypadku toksyczności)

CUA-CUOG 2025

W wytycznych kanadyjskich towarzystw naukowych (CUA-CUOG 2025) jako opcje leczenia mHSPC wskazano zarówno terapię dwulekową ABI/ENZ/APA/DAR + ADT, jak i terapię trójlekową ABI/DAR + DOC + ADT. W przypadku synchronicznego mHSPC dopuszczono również możliwość zastosowania

schematu ENZ + DOC + ADT. Jednocześnie podkreślono, że u pacjentów kwalifikujących się do leczenia DOC preferowaną opcją jest terapia potrójna (Tabela 12) [32].

Tabela 12.
Zalecenia CUA-CUOG dotyczące leczenia mHSPC [32]

Obszar zaleceń	Rekomendacja	Ocena
Ocena rokowania	U pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty należy określić stopień obciążenia przerzutami (<i>low/high volume</i>) na podstawie badań obrazowych oraz biopsji.	Poziom dowodów 2, Słaba rekomendacja
ADT	U wszystkich nowo zdiagnozowanych pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego należy rozpocząć terapię ADT.	Poziom dowodów 1, Silna rekomendacja
	Ciągła terapia ADT stanowi standard postępowania w przerzutowym raku gruczołu krokowego, natomiast leczenie przerywane może być rozważane u wybranych pacjentów.	-
Terapia miejscowa	U wszystkich pacjentów z mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami, należy rozważyć RTH gruczołu krokowego (zewnątrzną wiązką).	Poziom dowodów 2, Silna rekomendacja
Terapia podwójna	ABI (+prednizon) + ADT stanowi opcję leczenia u pacjentów z mHSPC, którzy spełniają co najmniej 2 z 3 kryteriów: wynik Gleasona ≥ 8 , obecność ≥ 3 zmian w scyntygrafii kości lub mierzalne przerzuty trzewne.	Poziom dowodów 1, Silna rekomendacja
	ABI (+prednizon) + ADT można rozważyć u pacjentów z mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami.	Poziom dowodów 3, Słaba rekomendacja
	ENZ oraz APA stanowią opcje terapeutyczne dla pacjentów z mHSPC niezależnie od obciążenia przerzutami.	Poziom dowodów 1, Silna rekomendacja
	Można rozważyć terapię ENZ u pacjentów z mHSPC leczonych uprzednio DOC.	Poziom dowodów 1, Słaba rekomendacja
	DAR (w dawce 600 mg dwa razy dziennie) stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z mHSPC niezależnie od obciążenia przerzutami.	Poziom dowodów 1, Umiarkowana rekomendacja
Terapia potrójna	U pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do DOC i u których terapia DOC jest wskazana, należy zastosować terapię potrójną (DOC+ADT+ARPI), a nie podwójną w postaci DOC+ADT.	Poziom dowodów 1, Silna rekomendacja
	ABI+DOC+ADT jest opcją leczenia u pacjentów z mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami.	Poziom dowodów 1, Silna rekomendacja
	ABI+DOC+ADT jest opcją leczenia u pacjentów z mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami.	Poziom dowodów 3, Słaba rekomendacja
	Pomimo, że DOC + ADT stanowi skuteczną opcję terapeutyczną, dodanie ARPI poprawia wyniki leczenia i terapia potrójna powinna być stosowana w przypadku decyzji o leczeniu DOC z powodu mHSPC.	Poziom dowodów 1, Silna rekomendacja
	DAR+ADT+DOC stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z mHSPC niezależnie od obciążenia przerzutami.	Poziom dowodów 1, Silna rekomendacja
	ENZ + ADT + DOC jest opcją terapeutyczną dla mężczyzn z synchronicznym mHSPC.	Poziom dowodów 2, Słaba rekomendacja
Prewencja osteoporozy	U wszystkich mężczyzn z mHSPC leczonych ADT należy ocenić ryzyko złamań. Wszyscy pacjenci leczeni ADT wymagają suplementacji witaminą D (800–1200 j.m. dziennie) oraz wapniem (800–1000 mg dziennie). U osób z wysokim ryzykiem złamań należy wdrożyć leczenie (kwas zoledronowy 5 mg raz w roku, alendronian 70 mg raz w tygodniu, denosumab 60 mg co sześć miesięcy).	-

mHSPC synchroniczny – odnosi się do pacjentów, u których rak gruczołu krokowego z przerzutami jest diagnozowany jednocześnie z pierwotnym rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (*de novo*) [10]

ASCO 2023

Wytyczne ASCO 2023 wskazują, że u pacjentów z nowo rozpoznanym mHSPC, u których możliwe jest wdrożenie leczenia DOC, preferowanym schematem terapeutycznym jest terapia potrójna

ABI/DAR + DOC + ADT. Pozostałe opcje terapeutyczne obejmują schematy dwulekowe, tj. DOC + ADT lub ENZ/APA/ABI/DAR + ADT (Tabela 13) [33].

Tabela 13.
Wytyczne ASCO 2023 dotyczące postępowania w mHSPC [33]

Rekomendacja	Ocena
Dostępnych jest 5 oddzielnych schematów dwuskładnikowych, które mogą być stosowane w terapii mHSPC: DOC + ADT, ABI + ADT, ENZ + ADT, APA + ADT oraz DAR + ADT . W terapii potrójnej zalecane są wyłącznie: ABI + DOC + ADT oraz DAR + DOC + ADT. Stosowanie dostępnych substancji czynnych w kombinacjach innych niż wymienione nie jest dopuszczalne.	typ: oparte na dowodach, nieznanym stosunek korzyści do ryzyka; jakość dowodów: brak dostępnych; siła zalecenia: mocne
Pacjentom z mHSPC o wysokim obciążeniu przerzutami (<i>high-volume</i>), którzy kwalifikują się do CTH, ale nie chcą lub nie mogą przyjąć potrójnej terapii, zaleca się DOC + ADT.	typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: mocne
Pacjentom z nowo rozpoznany mHSPC <i>high-volume</i> , u których możliwe jest rozpoczęcie terapii DOC + ADT należy zaproponować potrójną terapię ABI + DOC + ADT.	typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: mocne
Pacjentom z nowo rozpoznany mHSPC, u których możliwe jest rozpoczęcie terapii DOC + ADT należy zaproponować terapię potrójną DAR + DOC + ADT. Zalecany schemat dawkowania to DAR w dawce 600 mg BID w dwóch tabletkach po 300 mg p.o. z posiłkiem (do osiągnięcia całkowitej dawki dobowej 1200 mg) + ADT, terapię DOC w dawce 75 mg/m ² należy rozpocząć w czasie 6 tyg. od podania pierwszej dawki DAR, podanie <i>iv</i> raz na trzy tyg. do 6 cykli.	typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: mocne
W przypadku mHSPC o niskim obciążeniu przerzutami (<i>low-volume</i>), którzy kwalifikują się do CTH, nie należy zalecać DOC + ADT ze względu na brak wystarczających dowodów na skuteczność takiego postępowania.	typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: mocne
Leczenie DOC pacjentów z mHSPC należy prowadzić w schemacie 6 cykli podawanych raz na trzy tyg. w dawce 75 mg/m ² z lub bez prednizolonu.	typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: mocne
Zarówno pacjentom z nowo rozpoznany mHSPC jak i pacjentom uprzednio leczonym poprzez wykonanie radykalnej prostatektomii lub podanie RTH w stadium miejscowym choroby, należy zaproponować terapię ENZ + ADT lub APA + ADT.	typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: mocne

AUA/SUO 2023

W opublikowanych w 2023 r. wytycznych amerykańskich towarzystw naukowych AUA/SUO wskazano, że u pacjentów z mHSPC terapia ADT powinna być prowadzona w skojarzeniu z ARPI lub DOC.

W przypadku nowo rozpoznanego mHSPC zalecanym schematem leczenia jest terapia potrójna ABI/DAR + DOC + ADT (Tabela 14) [9].

Tabela 14.
Zalecenia AUA/SUO 2023 w zakresie postępowania w przypadku rozpoznania mHSPC [9]

Rekomendacja	Ocena
Po zdiagnozowaniu mHSPC należy ocenić zakres choroby przerzutowej (obecność zmian metastatycznych w kościach, zajęcie węzłów chłonnych, przerzuty trzewne).	Zasada praktyki klinicznej
Istotne jest określenie obciążenia przerzutami oraz ocena pod kątem objawów choroby przerzutowej występujących u pacjenta podczas ustalenia dalszego postępowania.	Umiarkowana rekomendacja; Poziom dowodów B

Zaleca się oznaczenie stężenia PSA na początku oraz co 3 / 6 mies. po rozpoczęciu terapii ADT wraz z rozważeniem okresowych kontrolnych badań obrazowych, dodatkowo można wykonać badanie genetyczne.	Zasada praktyki klinicznej
Leczenie pacjentów z mHSPC powinno składać się z ADT polegającej na przyjmowaniu agonistów lub antagonistów GnRH lub wykonania kastracji chirurgicznej.	Silna rekomendacja; Poziom dowodów B
Terapię ADT należy prowadzić w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną na receptor androgenowy (ABI + prednizon / APA / ENZ) lub z chemioterapią (DOC).	Silna rekomendacja; Poziom dowodów A
W przypadku pacjentów z de novo rozpoznany mHSPC zaleca się ADT w skojarzeniu z DOC oraz ABI + prednizon lub DAR.	Silna rekomendacja; Poziom dowodów (ABI) A; (DAR) B
Jeżeli u pacjenta stwierdzono niskie obciążenie przerzutami (<i>low-volume</i>) istnieje możliwość rozpoczęcia RTH gruczołu krokowego w skojarzeniu z ADT.	Warunkowa rekomendacja; Poziom dowodów C
Z wyjątkiem konieczności blokady nagłego wzrostu testosteronu, nie należy zalecać pacjentom antyandrogenów pierwszej generacji (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu) w skojarzeniu z agonistami GnRH.	Silna rekomendacja; Poziom dowodów A
Nie należy zalecać terapii ukierunkowanej na receptor androgenowy (ABI + prednizon / APA / bikalutamid / DAR / ENZ / flutamid / nilutamid) bez ADT.	Opinia eksperta

KONSSENSUS GRUPY EKSPERTÓW

Wśród dokumentów prezentujących zalecenia dot. postępowania terapeutycznego u pacjentów z mHSPC, zidentyfikowano dwa o charakterze konsensusu grupy ekspertów – APCCC 2024 [34] oraz USPC 2024 [35]. Najważniejsze ustalenia grup ekspertów przedstawiono poniżej (Tabela 15, Tabela 16).

Tabela 15.
Konsensus APCCC 2024 dotyczący postępowania u pacjentów z mHSPC [34]

Pytanie	Zalecenie/Wynik	Konsensus
Zalecana terapia u pacjentów z mHSPC o wysokim obciążeniu (<i>high-burden</i>)	ADT + DOC + ARPI	Brak konsensusu 94% ^a
Czy rekomendujesz terapię potrójną ADT + DOC + ARPI u pacjentów z metachronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-burden</i>)?	NIE	84% konsensus
Zalecana terapia u pacjentów z metachronicznym mHSPC o wysokim obciążeniu (<i>high-burden</i>)	ADT + DOC + ARPI	Brak konsensusu 84% ^b
Zalecana terapia u pacjentów z synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-burden</i>) z dodatnim wynikiem dla węzłów chłonnych zaotrzewnowych w PSMA-PET	Terapia systemowa + RTH	Brak konsensusu 92% ^c
Zalecana terapia u pacjentów z synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-burden</i>) w konwencjonalnym obrazowaniu (niezależnie od MDT i DOC)	ADT + ARPI + RTH w leczeniu guza pierwotnego	82% konsensus
Zalecana terapia u pacjentów z synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-burden</i>) w obrazowaniu nowej generacji (niezależnie od MDT i DOC)	ADT + ARPI + RTH w leczeniu guza pierwotnego	88% konsensus
Zalecana terapia systemowa u pacjentów z metachronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-burden</i>) w konwencjonalnym obrazowaniu	Terapia systemowa jako podstawa leczenia	Brak konsensusu 90% ^d
Zalecana terapia systemowa u pacjentów z metachronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-burden</i>) w konwencjonalnym obrazowaniu	ADT + ARPI	91% silny konsensus
Zalecana terapia MDT u pacjentów z metachronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-burden</i>) w konwencjonalnym obrazowaniu	Leczenie należy wdrażać tylko wtedy, gdy obrazowanie nowej generacji nie	88% konsensus

	potwierdzi istotnych dodatkowych i/lub nieuleczalnych zmian	
Zalecana terapia systemowa u pacjentów z metachronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-burden</i>) w obrazowaniu nowej generacji	Terapia systemowa jako podstawa leczenia	Brak konsensusu 83% ^e
Zalecana terapia systemowa u pacjentów z metachronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-burden</i>) w obrazowaniu nowej generacji	MDT lub MDT + terapia systemowa	Brak konsensusu 82% ^f
Zalecana terapia systemowa u pacjentów z metachronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-burden</i>) w obrazowaniu nowej generacji	ADT + ARPI	Brak konsensusu 86% ^g
Zalecana terapia systemowa u pacjentów z metachronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-burden</i>) w konwencjonalnym obrazowaniu	Terapia ciągła ARPI lub ADT + ARPI	Brak konsensusu 83% ^h
Czy rekomendujesz terapię RTH u większości pacjentów z synchronicznym mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami (<i>high-burden</i>) bez objawów miejscowych (guz pierwotny) jako dodatek do terapii systemowej?	NIE	Brak konsensusu 91% ⁱ
Zalecana terapia u pacjentów z synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-burden</i>) bez objawów miejscowych (guz pierwotny)	ADT + ARPI + RTH	87% konsensus

mHSPC synchroniczny – odnosi się do pacjentów, u których rak gruczołu krokowego z przerzutami jest diagnozowany jednocześnie z pierwotnym rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (*de novo*) [10];

mHSPC metachroniczny – Dotyczy pacjentów, którzy pierwotnie zostali zdiagnozowani z miejscowym rakiem gruczołu krokowego i byli początkowo leczeni za pomocą terapii radykalnej, takiej jak prostatektomia lub radioterapia. W przeciwieństwie do pacjentów z MDCRPC, u których obserwuje się rosnący poziom PSA w trakcie leczenia ADT i u których następnie rozwijają oporność na kastrację, metachroniczny mHSPC dotyczy tych pacjentów, którzy są obserwowani w kontekście rosnącego PSA aż do momentu pojawienia się przerzutów, a następnie rozpoczyna się leczenie ADT (pacjenci nawrotowi) [10].

MDT (ang. *metastasis-directed therapy*) – terapia ukierunkowana na przerzuty.

a) Nie uzyskano konsensusu, jednak łącznie 94% głosowało za rekomendowaniem terapii potrójnej (54% TAK, u większości pacjentów oraz 40% TAK, ale tylko u wybranych pacjentów).

b) Nie uzyskano konsensusu, jednak łącznie 84% głosowało za rekomendowaniem terapii potrójnej (50% TAK, ale tylko u wybranych pacjentów oraz 34% TAK, u większości pacjentów).

c) Nie uzyskano konsensusu, jednak łącznie 92% głosowało za rekomendowaniem terapii systemowej + RTH w leczeniu guza pierwotnego (49% terapia systemowa + RTH + MDT, 43% terapia systemowa + RTH).

d) Nie uzyskano konsensusu, jednak łącznie 90% głosowało za rekomendowaniem terapii systemowej jako podstawy leczenia (68% terapia systemowa + MDT, 22% tylko terapia systemowa).

e) Nie uzyskano konsensusu, jednak łącznie 83% głosowało za rekomendowaniem terapii systemowej jako podstawy leczenia (69% terapia systemowa + MDT, 14% tylko terapia systemowa).

f) Nie uzyskano konsensusu, jednak łącznie 82% głosowało za rekomendowaniem MDT lub MDT w połączeniu z terapią systemową (69% terapia systemowa + MDT, 13% tylko MDT).

g) Nie uzyskano konsensusu, jednak łącznie 86% głosowało za rekomendowaniem ADT + ARPI (43% terapia ciągła, 43% terapia przerywana).

h) Nie uzyskano konsensusu, jednak łącznie 83% głosowało za rekomendowaniem terapii ciągłej (51% terapia ciągła ADT + ARPI lub tylko ARPI, 32% terapia ciągła ADT + ARPI lub tylko ARPI przez 2-3 lat).

i) Nie uzyskano konsensusu, jednak łącznie 91% głosowało przeciw rekomendowaniu RTH guza pierwotnego u większości pacjentów (67% brak rekomendacji RTH, 24% tylko u wybranych pacjentów).

Tabela 16.

Konsensus USPPC 2024 dotyczący postępowania u pacjentów z mHSPC [35]

Rekomendacja
U pacjentów z mHSPC badanie PSMA PET/TK powinno być przynajmniej stosowane przy podejmowaniu decyzji o zasadności zastosowania MDT i może być rozważone do oceny stopnia zaawansowania u wszystkich pacjentów, jako uzupełnienie konwencjonalnego obrazowania.
Niezależnie od wyników PSMA PET/TK, wysokie obciążenie chorobą w mHSPC powinno być definiowane na podstawie konwencjonalnego obrazowania, na potrzeby podejmowania decyzji terapeutycznych.
U pacjentów z synchronicznym mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-volume</i>) należy zaproponować RTH.
U większości pacjentów z oligometastatycznym mHSPC należy zaproponować MDT.
U pacjentów, u których wystąpi oligorekurencja po istotnym okresie wolnym od choroby, po wcześniejszym zastosowaniu samego MDT w leczeniu mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-volume</i>), można ponownie rozważyć MDT.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

W Polsce, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. leczenie mHSPC jest finansowane ze środków publicznych, na zasadach określonych w:

- programie lekowym (PrL) B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61);
- katalogu chemioterapii (kat. C);
- katalogu otwartym (kat. A) [37].

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

PrL B.56 obejmuje terapie dla raka prostaty na różnych etapach zaawansowania, takich jak mHSPC, nmCRPC oraz mCRPC. W zależności od stadium choroby i indywidualnego stanu pacjenta, program oferuje szereg rozwiązań terapeutycznych, które zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 17) [37].

Warto podkreślić, że w ramach PrL można stosować tylko jeden lek z grupy ARPI. Oznacza to, że jeśli pacjent otrzymał już lek z tej grupy na wcześniejszym etapie choroby, nie będzie mógł skorzystać z niego ponownie w stadium zaawansowanym. W takiej sytuacji konieczne jest rozważenie alternatywnych ścieżek terapeutycznych [37].

Tabela 17.
Substancje czynne refundowane w PrL B.56. [37]

Substancja czynna \ populacja	mHSPC	nmCRPC	mCRPC
apalutamid	✓	✓	—
darolutamid	✓	✓	—
enzalutamid	✓	✓	✓
olaparyb	—	—	✓

Substancja czynna \ populacja	mHSPC	nmCRPC	mCRPC
niraparyb + octan abirateronu	—	—	✓
talazoparyb + enzalutamid	—	—	✓

mHSPC – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami; nmCRPC – oporność na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów; mCRPC – oporność na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami.

Zgodnie z aktualnymi zapisami PrL B.56, pacjenci z mHSPC mają dostęp do terapii opartej na APA albo ENZ albo DAR + DOC, każdorazowo z ADT (u chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy dodatkowo utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH). Istotnym kryterium kwalifikującym do leczenia APA albo ENZ jest zakończone leczenie DOC albo decyzja lekarza o odstępniaku od stosowania DOC wraz z jej uzasadnieniem [37]. W związku z tym, populacja leczona APA albo ENZ jest tożsama z populacją objętą niniejszą analizą.

Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym

W ostatnich latach PrL B.56 podlegał intensywnym i systematycznym zmianom, odzwierciedlającym szybki rozwój terapii ukierunkowanych na kolejne populacje pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Początkowo obejmował wyłącznie chorych z nowotworem opornym na kastrację z progresją po leczeniu docetakselem (mCRPC), jednak z czasem został rozszerzony o kolejne grupy – najpierw pacjentów z nmCRPC, a następnie z mHSPC, zarówno o niskim, jak i wysokim obciążeniu przerzutami [38].

Dynamika zmian wynikała z wprowadzania do refundacji kolejnych generacji leków z grupy inhibitorów receptora androgenowego (ABI, ENZ, APA, DAR) oraz leków celowanych, takich jak inhibitory PARP. W konsekwencji, PrL B.56 przekształcił się z pierwotnie wąsko ukierunkowanego rozwiązania w kompleksowy system leczenia obejmujący niemal pełne spektrum kliniczne choroby – od postaci bez przerzutów po populację z chorobą rozsianą [38].

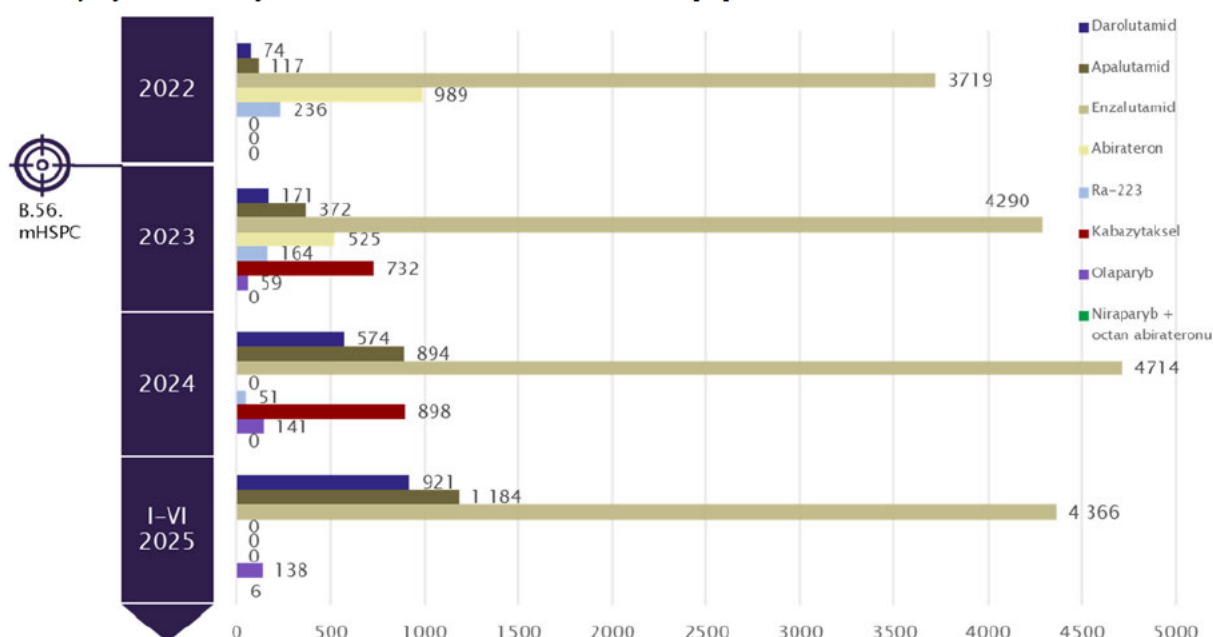
Ewolucję programu w latach 2014–2025 przedstawiono poniżej (Tabela 18, Rysunek 6, Rysunek 7, Rysunek 8). Liczba pacjentów leczonych w PrL B.56 przekroczyła 7 tys. pacjentów w 2024 r. (Rysunek 6).

Tabela 18.
Zmiany w PrL w latach 2014-2025 [38]

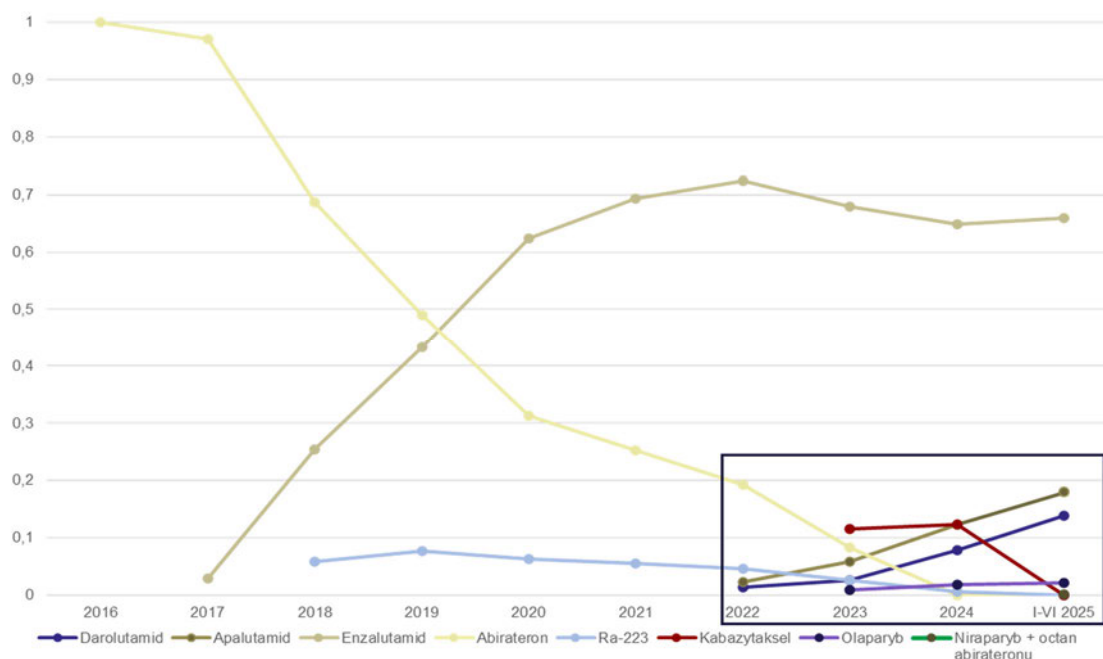
Rok	Zmiany w programie lekowym B.56	
2014	Styczeń	Octan abirateronu - u pacjentów z mCRPC z progresją po DOC
2017	Listopad	Enzalutamid - u pacjentów z mCRPC z progresją po DOC Ra-223 - u pacjentów z mCRPC z progresją po DOC Octan abirateronu – rozszerzenie refundacji o pacjentów z mCRPC przed stosowaniem CTH
2019	Styczeń	Ra-223 – zawężenie refundacji do III linii leczenia mCRPC
	Wrzesień	Enzalutamid – rozszerzenie refundacji o pacjentów z mCRPC przed stosowaniem CTH

Rok	Zmiany w programie lekowym B.56	
2022	Marzec	Enzalutamid – rozszerzenie refundacji o pacjentów z nmCRPC Apalutamid – u pacjentów z nmCRPC Darolutamid – u pacjentów z nmCRPC
2023	Marzec	Apalutamid – rozszerzenie refundacji o pacjentów z mHSPC z małym obciążeniem przerzutami Olaparyb w mCRPC u pacjentów z mutacjami BRCA1 i BRCA2 Kabazytaksel w mCRPC po leczeniu DOC Octan abirateronu przeniesiony do kat. C, wskazanie m.in. w mHSPC
	Kwiecień	Ra-223 – wykreślenie zapisów z PrL
2024	Lipiec	Ra-223 – mCRPC z progresją po NHA lub CTH Darolutamid – rozszerzenie refundacji o pacjentów z mHSPC Enzalutamid – rozszerzenie refundacji o pacjentów z mHSPC Apalutamid – rozszerzenie refundacji o pacjentów z mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami
	Październik	Ra-223 oraz kabazytaksel - przeniesione do kat. C
	Styczeń	Niraparyb + octan abirateronu - w mCRPC u pacjentów z mutacją BRCA1 i BRCA2 z przeciwwskazaniem do CTH
2025	Kwiecień	Talazoparyb + enzalutamid - w mCRPC u pacjentów z mutacjami w genach HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C) z przeciwwskazaniem do CTH

Rysunek 6.
Liczba pacjentów leczonych w ramach PrL B.56 w latach 2022-2025 [38]

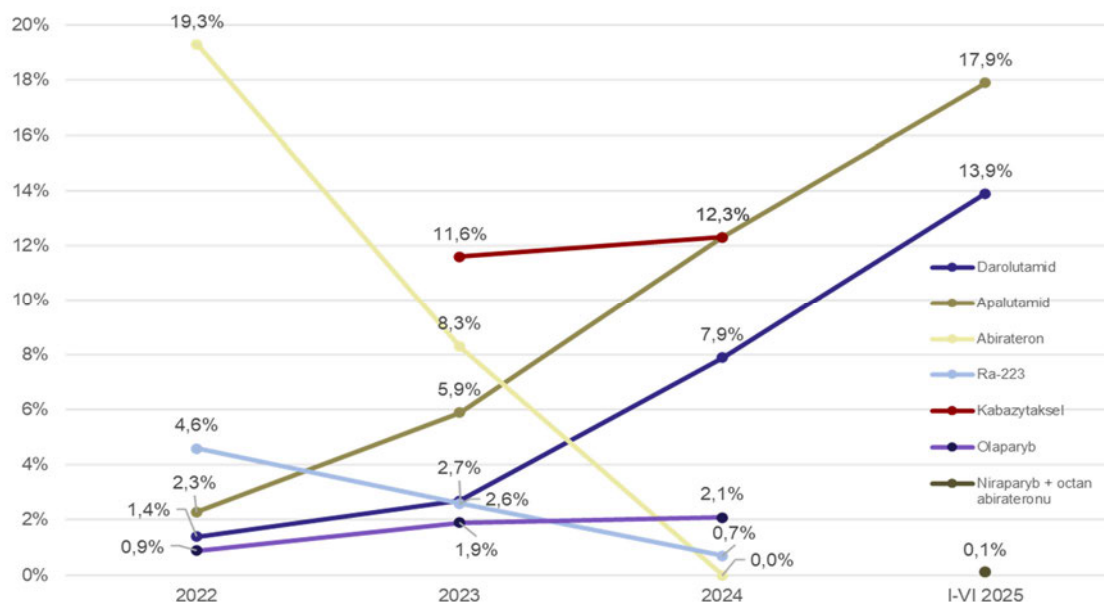


Rysunek 7.
Zmiana udziałów poszczególnych substancji czynnych w liczbie pacjentów leczonych w ramach w PrL B.56 [38]



Zaznaczony fragment zaprezentowano w przybliżeniu poniżej.

Rysunek 8.
Zmiana udziałów poszczególnych substancji czynnych w liczbie pacjentów leczonych w ramach w PrL B.56 w latach 2022-2025 dla DAR, APA, ABI, Ra-223, kabazytakselu, olaparybu i niraparybu + octanu abirateronu [38] – powiększony fragment wykresu



LEKI REFUNDOWANE WE WSKAZANIU RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO W RAMACH KATALOGU CHEMIOTERAPII ORAZ KATALOGU OTWARTEGO

Octan abirateronu (ABI) od marca 2023 r. finansowany jest w ramach kat. C (zał. C.87 a i b) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (nieleczonych uprzednio ENZ, APA, ani DAR). Wcześniej ABI był

uwzględniony w PrL B.56. w leczeniu mCRPC przed stosowaniem chemioterapii, w trakcie lub po chemioterapii z udziałem DOC. Po przeniesieniu ABI do katalogu chemioterapii, nastąpiło rozszerzenie wskazań refundacyjnych, które obecnie obejmują:

- w ramach zał. C.87.a:
 - leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym mHSPC wysokiego ryzyka, 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);
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:
 - leczenie dorosłych pacjentów z mHSPC, 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 nmCRPC, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT ≤ 10 mies.),
albo
 - leczenia dorosłych pacjentów w ramach uzupełniającej hormonoterapii w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej przez ≤ 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 ≥ 40 ng/ml [37].

Kabazytaksel od października 2024 r. finansowany jest w ramach kat. C (zał. C.97) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u pacjentów z mCRPC po wcześniejszej terapii DOC. Czas od zakończenia chemioterapii z udziałem DOC powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie. Leczenie trwa do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie [37].

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 [37].

Denosumab od października 2025 r. finansowany jest w ramach kat. C (zał. C.109) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Wcześniej finansowany w ramach PrL B.134. Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości m.in. u pacjentów z nowotworem złośliwym gruczołu krokowego, z uogólnionym procesem nowotworowym (IV stopień zaawansowania) i nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów [37].

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,
- relugoliks – w nowotworach złośliwych (zaawansowana postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego u pacjentów dorosłych,
- agoniści/analogi GnRH – goserelina, leuprorelina, tryptorelina w nowotworach złośliwych – w raku gruczołu krokowego (Tabela 19) [37].

Ponadto refundacją objęte są inne leki i procedury, które mogą być zastosowane u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w ramach najlepszej terapii wspomagającej, 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;

- o leczenie przeciwbólowe (opiodowe leki przeciwbólowe) – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach i w nowotworach złośliwych;
- o bisfosfoniany (kwas zoledronowy) – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (Tabela 19) [37].

W ramach katalogu świadczeń gwarantowanych pacjenci z rakiem gruczołu krokowego mają dostęp do zabiegów operacyjnych oraz radioterapii (Zarządzenie Nr 6/2025/DSOZ).

Tabela 19.

Leki ujęte w katalogu chemioterapii oraz w katalogu otwartym we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C61 [37, 39]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją w PC	Kat. Dost.	Odpłatność
Leki finansowane w ramach kat. C			
Bikalutamid	Bicalutamide Accord, Binabic	Rp	Bezpłatnie
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord	Lz	Bezpłatnie
	Carboplatin-Ebewe	Rp	Bezpłatnie
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	Rpz	Bezpłatnie
	Cisplatinum Accord	Rp	Bezpłatnie
Cyklofosfamid	Endoxan (tabletki), Endoxan (proszek do sporządzania roztw.)	Rp	Bezpłatnie
	Cyclophosphamide Sandoz (koncentrat 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
	Etoposid Ebewe	Rp	Bezpłatnie
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord, Gempol	Lz	Bezpłatnie
Ifosfamid	Holoxan	Lz	Bezpłatnie
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	Bezpłatnie
Winorelbina	Navelbine (kaps. miękkie), Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Zentiva, Vinorelbine medac	Rp	Bezpłatnie
Octan abirateronu	Abiral, Abirateron Sun, Abiraterone Accord, Abiraterone Glenmark, Abiraterone Krka, Abiraterone Sandoz, Abiraterone STADA, Abiraterone Vipham, Grumabix	Rp	Bezpłatnie
Denosumab	Enwylma, Jubereq, Osenvelt, Wyost, Xgeva	Rpz	Bezpłatnie
Kabazytaksel	Cabazitaxel Ever Pharma, Cabazitaxel MSN, Eleber	Rpz	Bezpłatnie
Rad-223	Xofigo	Rpz	Bezpłatnie
Inne			
Flutamid	Apo-Flutam	Rp	Bezpłatnie do limitu, bezpłatnie Senior
Degareliks	Firmagon	Rp	Ryczałt, bezpłatnie Senior
Relugolijs	Orgovyx	Rpz	Bezpłatnie do limitu

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją w PC	Kat. Dost.	Odpłatność
Goserelina	Reseligo, Xanderla, Xanderla LA, Zoladex, Zoladex LA	Rp	Ryczałt, bezpłatnie Senior
Leuprorelina	Eligard 22,5 mg, Eligard 45 mg, Librexa, Lutrate Depot	Rp	Ryczałt, bezpłatnie Senior
Tryptorelina	Diphereline SR 11,25 mg, Diphereline SR 3,75 mg	Rp	Ryczałt, bezpłatnie Senior
Deksametazon	Demezón, 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 ^a , 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, Melodyn Long 35 µg/h, Melodyn Long 52,5 µg/h, Melodyn Long 70 µg/h, Transtec 35 µg/h, Transtec 52,5 µg/h, Transtec 70 µg/h, Vendal Retard, MST Continus, Sevredol, Oxyduo, Oxylaxon, 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, Tadomon	Rp / Rpw	Ryczałt, bezpłatnie do limitu, bezpłatnie Senior

Lz – lecznictwo 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

5. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych DAR + ADT w leczeniu dorosłych pacjentów z mHSPC. Przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CDA-AMC/CADTH), Niemiec (IQWiG) i Francji (HAS) (Tabela 20).

Zasadność finansowania wnioskowanej terapii (DAR + ADT) w populacji chorych z mHSPC oceniono dotychczas m.in. w kanadyjskiej agencji CDA-AMC. Agencja uznała, że terapia DAR + ADT prezentuje akceptowalną wartość kliniczną w porównaniu z innymi schematami ARPI + ADT i zarekomendowała refundację DAR w skojarzeniu z ADT pod warunkiem, że kryteria rozpoczęcia i zakończenia terapii będą tożsame z obowiązującymi dla pozostałych finansowanych schematów ARPI + ADT w mHSPC, a koszt leczenia z zastosowaniem DAR + ADT nie przekroczy kosztu najtańszego refundowanego schematu ARPI + ADT [40].

Australijska agencja PBAC w 2023 roku wydała pozytywną rekomendację dla DAR w skojarzeniu z ADT w leczeniu mHSPC. Wniosek złożony przez podmiot odpowiedzialny dotyczył wyłącznie stosowania DAR w terapii potrójnej (w skojarzeniu z ADT i DOC), jednakże w toku oceny analitycy agencji PBAC, z własnej inicjatywy, rozszerzyli zakres rekomendacji, obejmując nią również stosowanie DAR w terapii podwójnej (DAR + ADT). W ten sposób DAR został zarekomendowany zarówno w schemacie potrójnym, jak i podwójnym, analogicznie do wcześniej zatwierdzonych kombinacji APA i ENZ z ADT [41, 42].

Decyzja PBAC miała na celu poszerzenie możliwości terapeutycznych w leczeniu mHSPC oraz zapewnienie lekarzom i pacjentom elastyczności w wyborze schematu leczenia, z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby, stanu klinicznego pacjenta, toksyczności związanej ze stosowaniem DOC oraz dostępności dalszych linii leczenia (w kontekście ograniczenia, że w ramach programu PBS pacjent może skorzystać z nowoczesnej terapii hormonalnej tylko raz w ciągu życia) [41, 42].

Należy podkreślić, że w momencie wydania rekomendacji dla DAR dostępne były jedynie dane kliniczne dotyczące terapii potrójnej, natomiast dla APA – dane dla terapii podwójnej. PBAC uznała jednak, że ze względu na zbliżony mechanizm działania oraz porównywalną skuteczność w CRPC, nie należy spodziewać się istotnych klinicznie różnic w skuteczności pomiędzy DAR a APA [41, 42].

Brytyjska agencja NICE w listopadzie 2025 r. wydała pozytywną rekomendację dla stosowania DAR w skojarzeniu z ADT w leczeniu dorosłych pacjentów z mHSPC u których zastosowanie DOC jest niewskazane, pod warunkiem stosowania leku zgodnie z obowiązującym porozumieniem komercyjnym. (*commercial arrangement*). Agencja zaleciła wybór najtańszej spośród odpowiednich opcji (DAR+ADT lub APA+ADT) po omówieniu z pacjentem korzyści i ograniczeń terapii, z uwzględnieniem całkowitych kosztów leczenia. W uzasadnieniu wskazano, że DAR+ADT zapewnia istotne korzyści kliniczne,

porównywalną skuteczność względem innych schematów dwulekowych oraz jest terapią opłacalną kosztowo, co uzasadnia jej rutynowe stosowanie w systemie publicznym [43].

Niemiecka agencja IQWiG również dokonała oceny terapii DAR + ADT w mHSPC. W raporcie opublikowanym w listopadzie 2025 r. uznano, że dodatkowa korzyść DAR + ADT we wskazanej populacji nie została udowodniona. Powodem był brak przedstawienia badań bezpośrednio porównujących DAR + ADT z komparatorami oraz konieczność oparcia analizy na wynikach porównania pośredniego, w wyniku którego nie stwierdzono istotnych różnic między DAR + ADT a APA + ADT (główny komparator) w zakresie przeżycia całkowitego. Pozostałe punkty końcowe nie mogły zostać zestawione ze względu na brak odpowiednich danych lub ich niską jakość [44].

Nie zidentyfikowano rekomendacji wydanych przez agencję AOTMiT, SMC oraz HAS dla DAR+ADT we wnioskowanej populacji.

Tabela 20.
Rekomendacje finansowe wydane dla terapii podwójnej DAR + ADT w leczeniu pacjentów z mHSPC

Terapia	AOTMiT	NICE	SMC	PBAC	CDA-AMC	IQWiG	HAS
DAR + ADT	BR	Pozytywna [43]	BR	Pozytywna [41, 42]	Pozytywna warunkowa [40]	Nie wykazano dodatkowych korzyści [44]	BR

BR – brak rekomendacji;

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

Dorośli mężczyźni z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC), w przypadku braku możliwości lub braku kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem DOC.

Rozpatrywana w analizie populacja została zawężona w stosunku do wskazania przedstawionego w ChPL (pacjenci z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami w skojarzeniu z deprivacją androgenową) produktu leczniczego Nubeqa®, którego substancją czynną jest DAR [45]. Zakres populacji uwzględniony w analizie jest zgodny z treścią aktualnych wytycznych klinicznych, które rekomendują schemat DAR + ADT jako alternatywę w przypadku braku możliwości zastosowania terapii opartej na komponentach chemioterapii [2, 7, 8, 32, 33].

Kryteria określone w propozycji PrL precyzyjnie definiują populację pacjentów.

6.2. Interwencja

Darolutamid (produkt leczniczy Nubeqa®) w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenów (ADT), w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

Zgodnie z rejestracją EMA, DAR w rozważanym wskazaniu należy przyjmować w skojarzeniu z ADT. Zalecana dawka DAR, wskazana w ChPL, wynosi 600 mg (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane BID (łac. *bis in die*, dwa razy dziennie), co stanowi równoważność całkowitej dobowej dawki wynoszącej 1200 mg. Leczenie DAR należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności [45].

6.3. Komparatory

- **APA + ADT**
- **ENZ + ADT**
- **ABI + ADT**

w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL.

- ADT – wyłącznie jako komparator pomocniczy w ramach planowanej analizy klinicznej.

UZASADNIENIE

Rozpatrywana w analizie populacja obejmuje dorosłych mężczyzn z mHSPC, u których brak jest możliwości lub kwalifikacji do leczenia DOC. W związku z tym, właściwymi punktami odniesienia dla ocenianej technologii są schematy dwulekowe złożone z ADT oraz ARPI, które są obecnie refundowane i stosowane w Polsce:

- **APA + ADT** w ramach programu lekowego B.56: Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61),
- **ENZ + ADT** w ramach programu lekowego B.56,
- **ABI + ADT:**
 - u pacjentów z nowo rozpoznanym mHSPC wysokiego ryzyka (zał. C.87.a.),
 - u pacjentów niespełniających kryteriów z zał. C.87.a. – jako samodzielne leczenie lub w początkowym skojarzeniu z chemioterapią DOC przez 18 tygodni (zał. C.87.b.) [32].

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących DAR + ADT z powyższymi schematami konieczne jest zastosowanie analizy porównań pośrednich (NMA, Bucher) lub analiz dopasowanych (MAIC), w których ADT może pełnić funkcję komparatora wspólnego. ADT nie odzwierciedla zatem klinicznych alternatyw terapeutycznych, lecz służy jako komparator pomocniczy na potrzeby analizy klinicznej, umożliwiając konstrukcję sieci porównań i zachowanie spójności metodycznej.

Wybór powyższych schematów jako komparatorów jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną oraz wytycznymi, które wskazują, że terapie dwulekowe z ARPI stanowią preferowaną alternatywę dla chorych niewłączanych do leczenia DOC – m.in. z powodu wieku, stanu ogólnego czy chorób współistniejących.

Należy podkreślić, że populacja kwalifikowana do terapii DOC jest rozłączna względem pacjentów analizowanych w niniejszym wniosku. W konsekwencji, schematy zawierające komponentę chemioterapii (ADT + DOC, a także triplet ADT + DOC + ARPI) nie stanowią właściwego komparatora dla DAR + ADT w rozważanym wniosku.

6.4. Punkty końcowe

Istotne klinicznie punkty końcowe zostały określone zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [46]. W porównaniu bezpośrednim DAR + ADT vs ADT uwzględniono punkty końcowe odgrywające kluczową rolę w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii mHSPC, z podziałem na kategorie:

- **Punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności:**
 - OS;
- **Punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby:**
 - rPFS
 - czas do progresji choroby do stadium CRPC;

- czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej;
- czas do progresji PSA;
- odsetek z niewykrywalnym poziomem PSA (<0,2 ng/mL);
- czas do wystąpienia progresji bólu;
- **Punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia;**
- **Punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa** wybrano w oparciu o szczegółową analizę zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach rejestracyjnych dla poszczególnych produktów leczniczych:
 - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym:
 - ciężkie;
 - w stopniu 3 i wyższym;
 - prowadzące do zaprzestania terapii;
 - związane z leczeniem;
 - prowadzące do zgonu;
 - poszczególne zdarzenia niepożądane (odpowiadające AE najczęściej raportowanym w ChPL interwencji i komparatorów) tj.: nadciśnienie, rozszerzenie naczyń krwionośnych i zarumienienie, cukrzyca i hiperglikemia, zaburzenia rytmu serca, zmęczenie, wysypka, złamania kości, choroby tętnic wieńcowych, zmniejszenie masy ciała, zaburzenia funkcji poznawczych, upadki, niewydolność serca, zaburzenia depresyjne, niedokrwienie mózgu.

6.5. Metodyka

- RCT bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego;
- Przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DAR+ADT względem komparatorów;
- Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DAR przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (badania typu RWD).

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

7.1. Darolutamid

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, antyandrogeny; kod ATC: L02BB06 [45].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Darolutamid jest inhibitorem receptora androgenowego z elastyczną strukturą pirazolu z podstawieniem biegunowym, wiążącą się z dużym powinowactwem bezpośrednio z domeną receptora wiążącą ligandy. Darolutamid konkurencyjnie hamuje wiązanie się androgenów, translokację kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego i transkrypcję zależną od receptora androgenowego. Główny metabolit, keto-darolutamid, wykazywał podobną aktywność *in vitro* jak darolutamid. Leczenie darolutamidem zmniejsza proliferację komórek raka gruczołu krokowego, wykazując silne działanie przeciwnowotworowe [45].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki). Białe lub szaro-białe, owalne tabletki o długości 16 mm i szerokości 8 mm oznaczone liczbą „300” po jednej stronie i napisem „BAYER” po drugiej stronie [45].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Darolutamid jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn:

- z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów nmCRPC (ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów;
- z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami mHSPC (ang. *metastatic hormonesensitive prostate cancer*) w skojarzeniu z deprivacją androgenową;
- z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami mHSPC (ang. *metastatic hormonesensitive prostate cancer*) w skojarzeniu z docetakselem i deprivacją androgenową [45].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Zalecana dawka to 600 mg DAR (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane doustnie, dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. Leczenie darolutamidem

należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. U pacjentów, którzy nie przeszli kastracji chirurgicznej należy w trakcie leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący LHRH (ang. *luteinising hormone-releasing hormone*) (analogami GnRH) [45].

U pacjentów z mHSPC leczenie DAR należy rozpocząć w skojarzeniu z DOC. Pierwszy z 6 cykli DOC należy podać w ciągu 6 tyg. od rozpoczęcia leczenia DAR. Należy przestrzegać zaleceń zawartych w drukach informacyjnych DOC. Leczenie DAR należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, nawet jeśli cykl DOC jest opóźniony, został przerwany lub zaprzestano jego podawania [45].

PRZECIWWSKAZANIA

Darolutamid jest przeciwwskazany: w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt nie jest przewidziany do stosowania przez kobiety w ciąży lub kobiety, które mogą zajść w ciążę, może wywierać wpływ na płodność u mężczyzn [45].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W tabeli (Tabela 21) zamieszczono zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych (ARANOTE i ARAMIS) często i bardzo często według klasyfikacji układów i narządów. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów z nmCRPC lub mHSPC otrzymujących darolutamid należały zmęczenie lub stany osłabienia (13,7%) [45].

Tabela 21.
Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z mHSPC i nmCRPC leczonych darolutamidem w badaniach ARANOTE i ARAMIS^a [45]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zaburzenia serca	-	choroba niedokrwienna serca ^b , niewydolność serca ^c
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	wysypka ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	ból kończyny, złamania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie / stany osłabienia ^e	-
Badania diagnostyczne	zmniejszenie liczby neutrofilii, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności ALT, zwiększenie aktywności AST	-

a) Mediana czasu trwania ekspozycji w badaniach ARAMIS i ARANOTE wynosiła 18,2 miesiąca (zakres: od 0,0 do 44,3 miesiąca) u pacjentów leczonych darolutamidem i 11,6 miesiąca (zakres: od 0,0 do 40,5 miesiąca) u pacjentów otrzymujących placebo;

b) Obejmuje stwardnienie tętnic wieńcowych, chorobę naczyń wieńcowych serca, zamknięcie tętnicy wieńcowej, zwężenie tętnicy wieńcowej, ostry zespół wieńcowy, ostry zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, niestabilną dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego;

c) Obejmuje niewydolność serca, ostrą niewydolność serca, przewlekłą niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową;

d) Obejmuje wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, rumień, zapalenie skóry;

e) Obejmuje zmęczenie oraz astenię, ospałość i złe samopoczucie.

STATUS REJESTRACYJNY

Darolutamid (produkt leczniczy Nubeqa®, podmiot odpowiedzialny Bayer AG) otrzymał w dniu 27.03.2020 r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [45]. Produkt leczniczy Nubeqa® został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami mHSPC (ang. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) w skojarzeniu z deprivacją androgenową w dniu 17.07.2025 r. [47].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. produkt leczniczy Nubeqa® jest finansowany w ramach PrL B.56: Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61), w populacji chorych z mHSPC (w skojarzeniu z DOC) oraz nmCRPC [37].

7.2. Apalutamid

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: terapia hormonalna; kod ATC: L02BB05 [48].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Apalutamid jest podawanym doustnie, selektywnym inhibitorem receptora androgenowego (AR), który wiąże się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR. Apalutamid zapobiega translokacji kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego, hamuje wiązanie z DNA, hamuje transkrypcję zależną od AR i nie wykazuje aktywności agonistycznej wobec receptora androgenowego. Leczenie apalutamidem zmniejsza proliferację komórek nowotworowych i nasila apoptozę, prowadząc do silnej aktywności przeciwnowotworowej. Główny metabolit, N-demetyloapalutamid, wykazywał w warunkach in vitro jedną trzecią aktywności apalutamidu [48].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Erleada® 60 mg: żółtawe do szaro-zielonych, podłużne tabletki powlekane (o długości 17 mm i szerokości 9 mm) z wytłoczonym z jednej strony napisem „AR 60” [48].

Erleada® 240 mg: niebiesko-szare do szarych, owalne tabletki powlekane (o długości 21 mm i szerokości 10 mm) z wytłoczonym z jednej strony napisem „E240” [48].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Erleada® jest wskazany u dorosłych mężczyzn:

- w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC, ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów;
- w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami, wrażliwego na hormony (mHSPC, ang. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*) w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT, ang. *Androgen Deprivation Therapy*) [48].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Zalecana dawka to 240 mg (jedna tabletka 240 mg lub cztery tabletki po 60 mg) doustnie w jednorazowej dawce dobowej. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRHa). W razie pominięcia przyjęcia dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak to możliwe tego samego dnia i powrócić do zwykłego schematu następnego dnia. Nie należy przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 . lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać czasowo stosowanie produktu, lecz nie odstawiać trwale terapii aż do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 1 . lub wyjściowego stopnia, następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, w zmniejszonej dawce (180 mg lub 120 mg).

Tabletki należy połknąć w całości, aby zapewnić przyjęcie pełnej zamierzonej dawki. Tabletek nie należy kruszyć ani dzielić. Tabletki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu [48].

PRZECIWWSKAZANIA

Apalutamid jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt nie jest przewidziany do stosowania przez kobiety w ciąży lub kobiety, które mogą zajść w ciążę [48].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Erleada® u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub innymi czynnikami predysponującymi, w tym między innymi: pierwotnym uszkodzeniem mózgu, niedawno (w ciągu roku) przeżytym udarem, pierwotnymi nowotworami mózgu lub przerzutami do mózgu. W razie wystąpienia drgawek u pacjenta podczas leczenia produktem leczniczym Erleada® należy trwale odstawić leczenie. Ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może zwiększać się u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy [48].

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT, przed

rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Erleada® należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* [48].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zmęczenie (26%), wysypka (26% każdego stopnia i 6% stopnia 3. lub 4.), nadciśnienie (22%), uderzenia gorąca (18%), ból stawów (17%), biegunka (16%), upadki (13%) i zmniejszenie masy ciała (13%). Inne ważne działania niepożądane obejmują złamania (11%), zmniejszone łaknienie (11%) i niedoczynność tarczycy (8%) [48].

Poniżej zamieszczono zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w badaniu klinicznym często i bardzo często według klasyfikacji układów i narządów (Tabela 22).

Tabela 22.
Działania niepożądane związane ze stosowaniem apalutamidu [48]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	neutropenia
Zaburzenia endokrynologiczne	-	niedoczynność tarczycy ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	hipercholesterolemia, hipertriglicydemia
Zaburzenia układu nerwowego	-	zaburzenia smaku, niedokrwienne zaburzenia naczyniowe mózgu ^b
Zaburzenia serca	-	choroba niedokrwienności serca ^c
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca, nadciśnienie	brak
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	-	brak
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	świąd, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	złamania ^d , ból stawów	skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	-
Badania dodatkowe	zmniejszenie masy ciała	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	upadki	-

a) Obejmuje niedoczynność tarczycy, zwiększone stężenie tyreotropiny we krwi, zmniejszone stężenie tyroksyny, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny, zmniejszone stężenie trójiodotyroniny.

b) Obejmuje przemijający atak niedokrwienności, incydent naczyniowo-mózgowy, zaburzenie naczyń mózgowych, udar niedokrwienności, miażdżycę tętnic szyjnych, zwężenie tętnicy szyjnej, niedowład połowiczy, zawał łakunarny, udar łakunarny, zakrzepowy zawał mózgu, encefalopatię naczyniową, zawał mózdzku, zawał mózgu i niedokrwienie mózgu.

c) Obejmuje dusznicę bolesną, niestabilną dusznicę bolesną, zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, niedrożność tętnicy wieńcowej, zwężenie tętnicy wieńcowej, ostry zespół wieńcowy, miażdżycę tętnic wieńcowych, nieprawidłowy test wysiłkowy serca, zwiększenie stężenia troponiny, niedokrwienie mięśnia sercowego.

d) Obejmuje złamanie żebra, złamanie kręgu lędźwiowego, złamanie kompresyjne kręgosłupa, złamanie kręgosłupa, złamanie kości stopy, złamanie biodra, złamanie kości ramiennej, złamanie kręgu piersiowego, złamanie górnej kończyny, złamanie kości krzyżowej, złamanie kości dłoni, złamanie kości łonowej, złamanie panewki, złamanie kostki, złamanie kompresyjne, pęknięcie chrząstki żebrowej, złamanie kości twarzy, złamanie kończyny dolnej, złamanie osteoporotyczne, złamanie nadgarstka, złamanie awulsyjne, złamanie kości strzałkowej, złamanie kości ogonowej, złamanie miednicy, złamanie kości promieniowej, złamanie mostka, złamanie przeciążeniowe, złamanie urazowe, złamanie kręgu szyjnego, złamanie szyjki kości udowej, złamanie piszczeli.

STATUS REJESTRACYJNY

Apalutamid (produkt leczniczy Erleada[®], podmiot odpowiedzialny Janssen-Cilag International NV) otrzymał w dniu 14.01.2019 r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. 22 września 2023 produkt otrzymał przedłużenie pozwolenia [48].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. produkt leczniczy Erleada[®] jest finansowany w ramach PrL B.56: Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61), w populacji chorych z mHSPC oraz nmCRPC [37].

7.3. Enzalutamid

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny, kod ATC: L02BB04 [49].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzanie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. ENZ jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. ENZ kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, a tym samym blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie ENZ zmniejsza wzrost komórek raka gruczołu krokowego, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu [49].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Miękka, podłużna kapsułka w białym lub prawie białym kolorze (około 20 mm x 9 mm) z nadrukiem „ENZ” po jednej stronie, wykonanym czarnym tuszem [49].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Enzalutamid jest wskazany u dorosłych mężczyzn w leczeniu:

- mHSPC w połączeniu z ADT;
- nmCRPC wysokiego ryzyka;
- mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia DOC nastąpiła progresja choroby
- w monoterapii lub w połączeniu z ADT w leczeniu biochemicznie nawracającego (ang. biochemical recurrent, BCR) nmHSPC u pacjentów, którzy nie klasyfikują się do radioterapii ratunkowej [49].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Leczenie ENZ powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu raka gruczołu krokowego. Zalecana dawka ENZ p.o. to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. W przypadku pacjentów, którzy nie przeszli kastracji chirurgicznej w trakcie leczenia należy kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH [49].

PRZECIWWSKAZANIA

Enzalutamid jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt nie jest przewidziany do stosowania przez kobiety w ciąży lub kobiety, które mogą zajść w ciążę, może wywierać wpływ na płodność u mężczyzn [49].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są astenia/zmęczenie, uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze, złamania i przewracanie się. W tabeli (Tabela 23) zamieszczono zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych często i bardzo często według klasyfikacji układów i narządów. Inne ważne działania niepożądane obejmują chorobę niedokrwinną serca i napady drgawkowe [49].

Tabela 23.
Działania niepożądane związane ze stosowaniem ENZ [49]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia psychiczne	-	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	-	Ból głowy, zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia funkcji poznawczych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia serca	-	Choroba niedokrwienna serca ^a
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, nadciśnienie	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Suchość skóry, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamania ^b	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	Ginekomastia, ból brodawki sutkowej ^c , tkliwość piersi ^c
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, zmęczenie	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadek	-

a) Na podstawie oceny wąskiego zapytania SMQ „Zawał mięśnia sercowego” i „Inna niedokrwienna choroba serca”, w tym następujących terminów preferowanych zaobserwowanych u co najmniej dwóch pacjentów w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach 3. fazy: dławica piersiowa, choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, niestabilna dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego i miażdżycy tętnic wieńcowych.

b) Obejmuje wszystkie terminy preferowane ze słowem „złamanie” w odniesieniu do kości.

c) Działania niepożądane enzalutamidu w monoterapii.

STATUS REJESTRACYJNY

Enzalutamid (produkt leczniczy Xtandi®, podmiot odpowiedzialny Astellas Pharma Europe B.V.) otrzymał w dniu 21.06.2013 r. pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej oraz przedłużenie pozwolenia dnia 08.02.2018 r. [49].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. produkt leczniczy Xtandi® jest finansowany w ramach PrL B.56: Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61), w populacji chorych z mHSPC, nmCRPC oraz mCRPC [37].

7.4. Octan abirateronu

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne. Kod ATC: L02BX03 [50–58].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Abirateronu octan jest zamieniany in vivo do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach [50–58].

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie abirateronem zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią) [50–58].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana, owalna (różne tłoczenia w zależności od producenta) [50–58].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

ABI w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany u dorosłych mężczyzn do:

- leczenia nowo rozpoznanego mHSPC wysokiego ryzyka w skojarzeniu z ADT;
- leczenia mCRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
- leczenia mCRPC, u których choroba postępuje w trakcie lub po CTH zawierającej DOC [50–58].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Zalecana dawka wynosi 1000 mg podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron. Tabletki należy przyjmować p.o. co najmniej dwie godziny po posiłku lub co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą [50–58].

PRZECIWWSKAZANIA

Abirateronu octan jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt nie jest przewidziany do stosowania przez kobiety w ciąży lub kobiety, które mogą zajść w ciążę, może wywierać wpływ na płodność u mężczyzn. Przeciwwskazanie do stosowania ABI stanowią także ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh'a). Nie należy przyjmować ABI z prednizonem / prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 [50–58].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W tabeli (Tabela 24) zamieszczono zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych często i bardzo często według klasyfikacji układów i narządów [50–58].

Tabela 24.
Działania niepożądane związane ze stosowaniem ABI występujące często i bardzo często [50–58]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcja dróg moczowych	posocznica
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia	hipertriglicydemia
Zaburzenia serca	-	niewydolność serca ^a , dusznica bolesna, migotanie przedsionków, częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze krwi	-
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności ATL i/lub AST i nieprawidłowa czynność wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	wysypka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	krwimocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk obwodowy	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	złamania ^b

a) Obejmuje zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory i zmniejszenie frakcji wyrzutowej; b) obejmują osteoporozę i wszystkie złamania poza złamaniami patologicznymi.

STATUS REJESTRACYJNY

W tabeli (Tabela 25) zamieszczono dostępne w Polsce produkty lecznicze, których substancją czynną jest ABI wraz z podmiotem odpowiedzialnym [39].

Tabela 25.
Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest ABI [39]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
Abiral	+pharma arzneimittel gmbh	03.11.2021
Abirateron SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	03.10.2022
Abiraterone Accord	Accord Healthcare S.L.U.	26.04.2021
Abiraterone G.L Pharma	G.L. Pharma GmbH	14.01.2022
Abiraterone Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	16.12.2021
Abiraterone Krka	Krka, d.d., Novo mesto	24.06.2021
Abiraterone Pharmascience	Pharmascience International Limited	10.06.2022
Abiraterone Sandoz	Sandoz GmbH	03.08.2021
Abiraterone STADA	STADA Arzneimittel AG	17.01.2022
Abiraterone Vipham	Vipham S.A.	21.04.2022
Grumabix	Adamed Pharma S.A.	09.02.2022
Abirateron Zentiva	Zentiva k.s.	07.12.2021
Abiraterone Ariti	ARITI SA	17.06.2022
Abiraterone Exeltis	Exeltis Poland Sp. z o.o	28.09.2022
Abiraterone Medical Valley	Medical Valley Invest AB	22.09.2022
Abiraterone MSN	MSN Labs Europe Limited	28.05.2025
Abiraterone Mylan	Mylan Pharmaceuticals Limited	20.08.2021
Abiraterone Olpha	Olpha AS	11.04.2024
Zytiga	Janssen-Cilag International NV	05.09.2011

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. produkty lecznicze: Abiral, Abirateron SUN, Abiraterone Accord, Abiraterone Glenmark, Abiraterone Krka, Abiraterone Sandoz, Abiraterone STADA, Abiraterone Vipham, Grumabix oraz są finansowane ze środków publicznych zgodnie z katalogiem CTH (zał. C.87.a. i C.87.b.) [37].

7.5. Terapia deprivacji androgenów

Tabela 26.
Charakterystyka leków stosowanych w ramach ADT

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
Flutamid [59] Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i ich pochodne; kod ATC: L02BB01				
- W leczeniu raka gruczołu krokowego (stadium D2) z przerzutami, w skojarzeniu z agonistami LHRH; - w leczeniu uzupełniającym po amputacji jąder, aby uzyskać całkowitą blokadę androgenową; - przed rozpoczęciem oraz w trakcie radioterapii u pacjentów z masywnym, miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (stadium B2 i stadium C), w skojarzeniu z agonistami LHRH.	Flutamid hamuje transport i (lub) wiązanie dihydrotestosteronu w jądrach komórek tkanki gruczołu krokowego. W rezultacie dochodzi do zahamowania wzrostu i podziału komórek gruczołu krokowego. Indukowane flutamidem hamowanie działania androgenów w komórkach stercza dopełnia działanie agonistów LHRH. Flutamid może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z agonistami LHRH.	W leczeniu raka gruczołu krokowego (stadium D2), w skojarzeniu z agonistami LHRH oraz w leczeniu uzupełniającym po amputacji jąder: zwykle 250 mg trzy razy na dobę co osiem godzin. Jeśli flutamid ma być stosowany w skojarzeniu z agonistą LHRH, flutamid należy zastosować 3 dni przed podaniem agonisty. U pacjentów z masywnym, miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (stadium B2 i stadium C): 250 mg trzy razy na dobę co osiem godzin. Zaleca się rozpocząć stosowanie flutamidu 3 dni przed podaniem agonisty LHRH. Flutamid należy podać osiem tygodni przed rozpoczęciem radioterapii. Stosowanie produktu należy kontynuować w trakcie radioterapii.	Monoterapia flutamidem najczęściej: ginekomastia, bolesność gruczołów sutkowych, mlekotok, uczucie zmęczenia. Terapia flutamidem w skojarzeniu z agonistą LHRH najczęściej: uderzenia gorąca, biegunki, nudności, wymioty, zmniejszone libido, impotencja, ginekomastia, objawy ze strony pp. Inne często występujące DN: nadciśnienie, senność, dezorientacja, depresja, niepokój, nerwowość, działania niepożądane ze strony płuc, obrzęk, niedokrwistość.	Apo-Flutam (Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.) 26.06.2002 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
Degarelik [60]				
Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze; kod ATC: L02BX02				
W leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowanym HSPC.	Degarelik jest wybiórczym antagonistą GnRH, kompetytywnie i odwracalnie wiążącym się z receptorami GnRH przysadki mózgowej, tym samym zmniejszając szybko uwalnianie gonadotropin, hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH), zmniejszając przez to wydzielanie testosteronu (T) przez jądra.	Dawka początkowa: 240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde; Dawka podtrzymująca: 80 mg s.c.	Bardzo często: uderzenia gorąca, reakcje w miejscu podania. Często: niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, biegunka, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, nadmierne pocenie, wysypka, ból mięśniowo-kostny i uczucie rozbicia, ginekomastia, zanik jąder, zaburzenia wzdrodu, dreszcze, gorączka, uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne	Firmagon (Ferring Pharmaceuticals A/S) 17.02.2009 r.
Relugolix [61]				
Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i powiązane leki; kod ATC: L02BX04				
W leczeniu dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego	Relugoliks jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który kompetytywnie wiąże się z receptorami GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej, zapobiegając wiązaniu hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) przez natywne GnRH i sygnalizowaniu ich wydzielania przez te receptory. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia produkcji testosteronu w jądrach.	Leczenie należy rozpoczynać od dawki nasycającej 360 mg (trzy tabletki) w pierwszym dniu, a następnie podawać dawkę 120 mg (jedną tabletkę) raz na dobę.	Bardzo często: uderzenia gorąca, biegunka (w tym zapalenie okrężnicy), zaparcia, ból mięśniowo-szkieletowy, zmęczenie. Często: niedokrwistość, ginekomastia, bezsenność, depresja, zawroty głowy, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, nudności, nadmierna potliwość, wysypka, zmniejszenie popędu płciowego, wzrost masy ciała, wzrost stężenia glukozy, triglicerydów i cholesterolu we krwi.	Orgovyx (Accord Healthcare S.L.U.) 29.04.2022 r.
Goserelina [62–66]				
Grupa farmakoterapeutyczna: analogi hormonów uwalniających gonadotropinę; kod ATC: L02AE03				
W leczeniu PC z przerzutami, w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do kastracji chirurgicznej pod	Goserelina (D-Ser(But)6 Azgly10 LHRH) jest syntetycznym analogiem naturalnie występującego hormonu gonadoliberyny (LHRH). Długotrwale podawanie gosereliny	Jeden implant w dawce 3,6 mg podaje się podskórnie w przednią ścianę brzucha co 28 dni.	Bardzo często: osłabienie popędu płciowego, uderzenia gorąca, nadmierna potliwość, zaburzenia wzdrodu.	- Reseligo (Zentiva, k.s.) 31.12.2015 r. - Xanderla (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) 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
względem wydłużenia czasu przeżycia; - W leczeniu miejscowo zaawansowanego PC jako alternatywa dla kastracji chirurgicznej, w przypadku, gdy leczenie gosereliną wykazuje porównywalną skuteczność do leczenia antyandrogenowego pod względem wydłużenia czasu przeżycia; - Jako leczenie uzupełniające RTH u pacjentów z PC miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym; - Jako leczenie neoadjuwantowe przed RTH u pacjentów z PC – miejscowym o wysokim ryzyku lub miejscowo zaawansowanym; - Jako leczenie uzupełniające prostatektomię radykalną u pacjentów z miejscowo zaawansowanym PC o dużym ryzyku progresji; - Inne wskazania do stosowania (rak piersi, endometrioza, ścieńczenie endometrium, włókniaki macicy, rozród wspomagany) zostały szczegółowo opisane w ChPL [62–66].	powoduje zahamowanie wydzielania hormonu luteinizującego (LH) przez przysadkę, co prowadzi do spadku stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn. Początkowo goserelina, podobnie jak inne analogi LHRH, może przejściowo zwiększać stężenia testosteronu w surowicy u mężczyzn.	Jeden implant w dawce 10,8 mg podaje się podskórną w przednią ścianę brzucha co 12 tyg.	Często: upośledzona tolerancja glukozy, zmiany nastroju, depresja, parestezje, ucisk rdzenia kręgowego, niewydolność serca, zawał serca, nieprawidłowe ciśnienie tętnicze, wysypka, ból kości, ginekomastia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmniejszenie gęstości kości i zwiększenie masy ciała.	- Xanderla LA (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) bd - Zoladex (AstraZeneca AB) 23.02.1994 - Zoladex LA (AstraZeneca AB) 12.08.1998 r.
Leuprorelina [67–70] Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) ; kod ATC: L02AE02				
W leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz, w połączeniu z radioterapią, w leczeniu hormonozależnego raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego i hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego.	Octan leuproreliny jest syntetycznym nonapeptydem, agonistą naturalnie występującego GnRH. Agonista ten, podawany ciągle, hamuje wydzielanie gonadotropiny przez przysadkę i hamuje steroidogenezę w jądrach u mężczyzn. Działanie to przemija po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego. Agonista działa jednak silniej niż naturalnie	Szczegółowe zalecenia odnośnie dawkowania zamieszczono w ChPL [67–69]	Bardzo często: uderzenia gorąca, wybroczyny, rumień, zmęczenie, pieczenie w miejscu podania, zaburzenia czucia w miejscu podania. Często: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nudności, biegunka, zapalenie żołądka i jelit/zapalenie	- Eligard 22,5 mg (Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A) 15.04.2005 - Eligard 45 mg (Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A) - Librexa (przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.) 03.11.2020

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
	występujący hormon, a czas potrzebny do uzyskania wyjściowego stężenia testosteronu może się różnić u poszczególnych pacjentów.		okreężnicy, ból stawów, ból kończyn, ból mięśni, sztywność, rzadkie oddawanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, bolesne oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy, skąpomocz, tkliwość piersi, zanik jąder, ból jąder, bezpłodność, przerost gruczołów piersiowych, zaburzenia wzroku, zmniejszona wielkość prącia, złe samopoczucie, ból w miejscu podania, zasinienie w miejscu podania, klucie w miejscu podania, zaburzenia hematologiczne, niedokrwistość, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, wydłużenie czasu krzepnięcia.	
Tryptorelina [71, 72] Grupa farmakoterapeutyczna: analogi gonadoliberyny; kod ATC: L02AE04				
- Leczenie PC, kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego); - Inne (rak sutka, przedwczesne dojrzewanie płciowe, endometrioza, włókniamięśniaki macicy, niepłodność u kobiet) szczegółowo opisane w ChPL [71].	Tryptorelina jest syntetycznym decapeptydem (D-Trp-6-LHRH), analogiem naturalnego GnRH. Zastąpienie glicyny w pozycji 6 D-tryptofanem prowadzi do uzyskania silniejszego działania agonistycznego i większej oporności na rozkład enzymatyczny.	0,1 mg s.c. o natychmiastowym uwalnianiu jeden raz na dobę przez kolejne 7 dni, a następnie jedno wstrzyknięcie domięśniowe Diphereline SR 3,75 w dniu ósmym, co cztery tygodnie. lub wstrzyknięcie domięśniowe Diphereline SR 3,75, co cztery tygodnie. Dawkę 11,25 mg podaje się podskórną co 3 miesiące.	Bardzo często: osłabienie, ból pleców, parestezje w kończynach dolnych, zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji, nadmierna potliwość, uderzenia gorąca. Często: uczucie suchości w jamie ustnej, nudności, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, nadwrażliwość, zwiększenie masy ciała, ból mięśniowo-szkieletowy, ból kończyn, zawroty głowy, ból głowy, depresja, utrata libido, zaburzenia nastroju, ból miednicy, nadciśnienie tętnicze.	- Diphereline SR 3,75 mg (Ipsen Pharma) 09.04.2000 r. - Diphereline SR 11,25 mg (Ipsen Pharma) 31.08.2001 r.

7.6. Najlepsza terapia wspomagająca

Tabela 27.
Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC

Najważniejsze 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
Kortykosteroidy – deksametazon [73–76] 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.	W paliatywnym leczeniu nowotworów złośliwych: 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 [73–76])	• Demezol (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.): 22.11.2023 r. • Pabi-Dexamethason (Adamed Pharma S.A.): 20.12.1972 r.
Kortykosteroidy – prednizon [77, 78] Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy; kod ATC: H02AB06				
• Choroby nowotworowe z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym; • Białaczki i chłoniaki u dorosłych; • Białaczka ostra lub przewlekła^a.	Prednizon 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 [77, 78])	• Encortolon (Adamed Pharma S.A.): 17.02.1972 r. • Predasol (Sun-Farm Sp. z o.o.): 13.12.2017 r.

Najważniejsze 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
Kortykosteroidy – prednizon [79–81] 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. - Profilaktyka i leczenie wymiotów wywoływanych cytostatykami, stosowanie w ramach schematu przeciwwymiotnego^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 [79])	- 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): 30.01.2024 r. - Medoxa (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.): 28.05.2024 r.
Bisfosfoniany – kwas zoledronowy [82–85] Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA08				
- Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgów, 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. tumor-induced hypercalcaemia - 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 (Viphaarm S.A.): 11.07.2012 r.

Najważniejsze 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
Opioidowe leki przeciwbólowe – wybrany przedstawiciel grupy: dihydrokodeina^b [86] 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 (Ennogen Healthcare Europe Ltd): 14.01.2002 r.

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

b) Do pozostałych leków z tej grupy należą: 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, Melodyn Long 35 µg/h, Melodyn Long 52,5 µg/h, Melodyn Long 70 µg/h, Transtec 35 µg/h, Transtec 52,5 µg/h, Transtec 70 µg/h, Vendal Retard, MST Continus, Sevredol, Oxyduo, Oxylaxon, Targin, Palaxia 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, Tadomon.

Bibliografia

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, Olasek P, Jawołowska P. (2024) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów.
2. National Comprehensive Cancer Network. (2026) Prostate Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Dostęp: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1459> (19.2.2026).
3. 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* S0923753423001114.
4. Dodkins J, Nossiter J, Cook A, Payne H, Clarke N, Meulen J van der, Aggarwal A. (2024) Does Research from Clinical Trials in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Treatment Translate into Access to Treatments for Patients in the "Real World"? A Systematic Review. *European Urology Oncology* 7(1):14–24.
5. Szczeklik A, Krzakowski M, Krzemieniecki K, Gajewski P. (2025) Interna Szczeklika. Rak gruczołu krokowego. Medycyna Praktyczna [wydanie elektroniczne, dostępne w aplikacji mp.pl Premium].
6. Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021) Nowotwór gruczołu krokowego. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-gruczolu-krokowego> (5.8.2025).
7. 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. (2024) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. *Onkol Prakt Klin Edu* 10(1):1–72.
8. Cornford P, Tilki D, Bergh RCN van den, Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Gillessen S, Henry AM, Leenders GJLH van, Oldenburg J, Oprea-Lager DE, Roberts M, Rouvière O, Schoots IG, Stranne J, i in. (2025) EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Dostęp: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer> (15.7.2025).
9. Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, Buckley DI, Griffin JC, Cookson MS. (2023) Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023). *Journal of Urology* 209(6):1082–1090.
10. Sweeney C, Sayyid R. (2022) EAU 2022: State of the Art Lecture: Synchronous vs Metachronous mHSPC: What makes the difference? Dostęp: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-annual-congress-2022/eau-2022-prostate-cancer/138189-eau-2022-state-of-the-art-lecture-synchronous-vs-metachronous-mhspc-what-makes-the-difference.html> (5.8.2025).
11. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. (2024) Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J Clinicians* 74(3):229–263.
12. International Agency for Research On Cancer. The Global Cancer Observatory. Globocan 2022. Cancer Today Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/27-prostate-fact-sheet.pdf> (14.7.2025).
13. American Cancer Society. (2025) Key Statistics for Prostate Cancer. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/about/key-statistics.html> (11.7.2025).
14. (2025) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (15.10.2025).
15. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Cancer in Poland in 2016. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2016.pdf (24.4.2023).
16. Drzał R, Jasiak-Rysz P, Labunets K, Kawaler K, Janiszewska A. (2025) Analiza wpływu na budżet. Nubeqa (darolutamid) w skojarzeniu z depriwacją androgenową w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami. HTA Consulting.
17. Krajowy Rejestr Nowotworów. (2022) Arkusz informacyjny - nowotwór gruczołu krokowego 2019. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/epidemiologia/arkusze-informacyjne> (5.8.2025).
18. Chłosta P, Drewa T, Kołodziej A, Lipiński M. (2019) Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego. Rozdz. 3. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zakresie raka gruczołu krokowego. Polskie Towarzystwo Urologiczne / Eksperti dla Zdrowia Dostęp: [http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/338_20190704/\\$file/338_20190704.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/338_20190704/$file/338_20190704.pdf) (5.8.2025).
19. Kozikowski M. (2016) Androgenowe szlaki sygnałowe w raku stercza opornym na wytrzebienie. *Przegląd Urologiczny* 97(3):37.
20. Pantel K, Alix-Panabières C, Riethdorf S. (2009) Cancer micrometastases. *Nat Rev Clin Oncol* 6(6):339–351.
21. Wolski Z, Pokrywka Ł, Bryczkowski M, Drewa T. (2007) Badanie stercza palcem przez odbytnicę (DRE) jako wstępna ocena stadium miejscowego zaawansowania raka u pacjentów kwalifikowanych do prostatektomii radykalnej. *Urologia Polska* 60(1):1–3.

22. Swolkień M, Pilch P, Juszczak K, Drewniak T, Maciukiewicz P. (2013) Badania przesiewowe w kierunku raka gruczołu krokowego z wykorzystaniem oceny stężenia swoistego antygenu sterczowego - przegląd literatury. *Przegląd Urologiczny* 6(82):1–8.
23. UpToDate. (2025) Initial staging and evaluation of males with newly diagnosed prostate cancer. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/initial-staging-and-evaluation-of-males-with-newly-diagnosed-prostate-cancer> (15.10.2025).
24. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwór gruczołu krokowego. Diagnostyka. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-gruczolu-krokowego-diagnostyka> (15.10.2025).
25. Epstein J, Egevad L, Amin M. (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492179/> (23.1.2023).
26. Yang XJ. (2025) Interpretation of prostate biopsy. UpToDate.
27. 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. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872347/pdf/JCO642702.pdf> (5.8.2025).
28. 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. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4603789/pdf/pone.0139440.pdf> (5.8.2025).
29. Dawson NA. (2025) Overview of systemic treatment for recurrent or metastatic castration-sensitive prostate cancer. UpToDate Dostęp: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-systemic-treatment-for-recurrent-or-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer?search=castration-sensi&source=search_result&selectedTitle=5~39&usage_type=default&display_rank=5.
30. Ploussard G, Baboudjian M, Barret E, Bureau L, Dariane C, Fiard G, Fromont G, Mathieu R, Olivier J, Neuzillet Y, Rozet F, Peyrottes A, Renard-Penna R, Sargos P, Supiot S, i in. (2025) French recommendations from the AFU Cancer Committee for prostate cancer: 2025 summary of changes. *The French Journal of Urology* 35(12):103010.
31. Fizazi K, Attard G, Azad AA, Baciarello G, Beltran H, Bjartell A, Blanchard P, Bossaert F, Castro E, Compérat E, De Bono J, Deschamps A, Efsthathiou E, Emmett L, Fanti S, i in. (2026) Advanced and metastatic prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* S0923753426000426.
32. So AI, Chi K, Danielson B, Fleshner NE, Kinnaird A, Niazi T, Pouliot F, Rendon RA, Shayegan B, Sridhar SS, Vigneault E, Breau RH, Saad F. (2025) 2025 Canadian Urological Association-Canadian Uro-oncology Group Guideline: Metastatic castration-naïve and castration-sensitive prostate cancer (Update). *Can Urol Assoc* 19(5):142–152.
33. Virgo KS, Rumble RB, Talcott J. (2023) Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *JCOJCO*.23.00155.
34. Gillesen S, Turco F, Davis ID, Efsthathiou J, Fizazi K, James ND, Shore N. (2025) Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Report from the 2024 Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC). *European Urology* 87:157–216.
35. Bryce AH, Agarwal N, Beltran H, Hussain MH, Sartor O, Shore N, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Calais J, Carducci MA, Dorff TB, Efsthathiou JA, Gleave M, Gomella LG, Higano C, i in. (2025) Implementing evidence-based strategies for men with biochemically recurrent and advanced prostate cancer: Consensus recommendations from the US Prostate Cancer Conference 2024. *Cancer* 131(1):e35612.
36. NCCN. (2022) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer (V 1.2023). Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (13.1.2023).
37. Ministerstwo Zdrowia. (2025) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> (19.2.2026).
38. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/> (19.2.2026).
39. Rejestry e-Zdrowia. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (20.2.2026).
40. CDA-AMC. (2025) Reimbursement Recommendation. Darolutamide (Nubeqa) in combination with androgen deprivation therapy for the treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/darolutamide-0> (18.2.2026).
41. PBAC. (2023) PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES MAY 2023 PBAC MEETING. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-05/may-2023-pbac-web-outcomes.pdf> (5.8.2025).
42. PBAC. (2023) Public Summary Document - November 2022 PBAC Meeting with May 2023 Addendum. Darolutamide: Tablet 300 mg; Nubeqa®, Bayer Australia Ltd.

43. NICE. (2025) Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1109> (18.2.2026).
44. IQWiG. (2025) [A25-106] Darolutamide (prostate cancer) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a25-106.html> (18.2.2026).
45. EMA. ChPL Nubeqa (darolutamid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_pl.pdf (30.7.2025).
46. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (5.8.2025).
47. EMA. (2025) Nubeqa. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/nubeqa-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf-0 (23.2.2025).
48. EMA. ChPL Erleada (apalutamide). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf (20.2.2026).
49. EMA. ChPL Xtandi (enzalutamid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pl.pdf (17.7.2025).
50. RPL. ChPL Abiral (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/42661/characteristic> (17.7.2025).
51. RPL. ChPL Abirateron SUN (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/45068/characteristic> (20.2.2026).
52. EMA. ChPL Abiraterone Accord (octan abirateronu). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/abiraterone-accord-epar-product-information_pl.pdf (17.7.2025).
53. RPL. ChPL Abiraterone Glenmark (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/42623/characteristic> (15.7.2025).
54. EMA. ChPL Abiraterone Krka (octan abirateronu). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/abiraterone-krka-epar-product-information_pl.pdf (17.7.2025).
55. RPL. ChPL Abiraterone Sandoz (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/43023/characteristic> (17.7.2025).
56. RPL. ChPL Abiraterone STADA (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/43747/characteristic> (17.7.2025).
57. RPL. ChPL Abiraterone Vipha (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/43846/characteristic> (17.7.2025).
58. RPL. ChPL Grumabix (octan abirateronu). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/43626/characteristic> (17.7.2025).
59. RPL. ChPL Apo-Flutam (flutamid). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/10840/characteristic> (5.8.2025).
60. EMA. ChPL Firmagon (degareliks). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/firmagon-epar-product-information_pl.pdf (17.7.2025).
61. EMA. ChPL Orgovyx (relugoliks). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_pl.pdf (24.9.2025).
62. RPL. ChPL Reseligo (goserelina). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/35658/characteristic> (17.7.2025).
63. RPL. ChPL Xanderla (goserelina). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/36636/characteristic> (17.7.2025).
64. RPL. ChPL Xanderla LA (goserelina). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/36635/characteristic> (17.7.2025).
65. RPL. ChPL Zoladex (goserelina). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/7472/characteristic> (17.7.2025).
66. RPL. ChPL Zoladex LA (goserelina). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/8441/characteristic> (17.7.2025).
67. RPL. ChPL Eligard 22,5 mg (leuprorelina). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/13640/characteristic> (17.7.2025).
68. RPL. ChPL Librex (leuprorelina). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/42001/characteristic> (17.7.2025).
69. RPL. ChPL Eligard 45 mg (leuprorelina). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/18977/characteristic> (17.7.2025).
70. RPL. ChPL Lutrate Depot (leuprorelina). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/34456/characteristic> (20.2.2026).

71. RPL. ChPL Diphereline SR 3,75 mg (tryptorelina). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/9440/characteristic> (17.7.2025).
72. RPL. ChPL Diphereline SR 11,25 mg (tryptorelina). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/10371/characteristic> (17.7.2025).
73. RPL. ChPL Demezón (deksametazon). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/38667/characteristic> (2.9.2025).
74. RPL. ChPL Dexamethazone Krka (deksametazon). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/33405/characteristic> (2.9.2025).
75. RPL. ChPL Dexamethasone Zentiva (deksametazon). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/45916/characteristic> (2.9.2025).
76. RPL. ChPL Pabi-Dexamethason (deksametazon). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/1836/characteristic> (2.9.2025).
77. RPL. ChPL Encortolon (prednizolon). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/2201/characteristic> (2.9.2025).
78. RPL. ChPL Predasol (prednizolon). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/37365/characteristic> (2.9.2025).
79. RPL. ChPL Encorton (prednizon). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/1680/characteristic> (2.9.2025).
80. RPL. ChPL Esotkaleno (prednizon). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/45387/characteristic> (2.9.2025).
81. RPL. ChPL Medoxa (prednizon). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/45382/characteristic> (2.9.2025).
82. RPL. ChPL Osporil (kwas zoledronowy). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/33812/characteristic> (2.9.2025).
83. RPL. ChPL Zoledronic Acid Noridem (kwas zoledronowy). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/30412/characteristic> (2.9.2025).
84. RPL. ChPL Zomikos (kwas zoledronowy). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/28265/characteristic> (2.9.2025).
85. RPL. ChPL Zerlinda (kwas zoledronowy). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/31527/characteristic> (2.9.2025).
86. RPL. ChPL DHC Continus (dihydrokodeina). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/10591/characteristic> (2.9.2025).

Spis elementów

Rysunek 1.	Schemat obrazujący kolejne stadia rozwoju raka gruczołu krokowego [10]	12
Rysunek 2.	Nowe przypadki i zgony wśród mężczyzn z powodu nowotworów złośliwych na świecie (GLOBOCAN 2022) [11]	13
Rysunek 3.	Struktura zachorowań i zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn w 2022 r. (dane KRN) [1]	14
Rysunek 4.	Podsumowanie zaleceń terapeutycznych dla pacjentów z mHSPC – EAU/EANM/ESTRO/ESUR- ISUP/SIOG 2025	24
Rysunek 5.	Algorytm postępowania z pacjentem w przypadku rozpoznania mHSPC zgodnie z wytycznymi PTOK i PTU 2023 [7]	26
Rysunek 6.	Liczba pacjentów leczonych w ramach PrL B.56 w latach 2022-2025 [38]	38
Rysunek 7.	Zmiana udziałów poszczególnych substancji czynnych w liczbie pacjentów leczonych w ramach w PrL B.56 [38]	39
Rysunek 8.	Zmiana udziałów poszczególnych substancji czynnych w liczbie pacjentów leczonych w ramach w PrL B.56 w latach 2022-2025 dla DAR, APA, ABI, Ra-223, kabazytakselu, olaparybu i niraparybu + octanu abirateronu [38] – powiększony fragment wykresu	39
Tabela 1.	Klasyfikacja TNM według UICC (8. edycja z 2017 r.) [8]	17
Tabela 2.	Grupy rokownicze według skali Gleasona [8, 25]	18
Tabela 3.	Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona [8]	19
Tabela 4.	Model stanów klinicznych opracowany przez PCWG [28]	20
Tabela 5.	Mediana przeżycia całkowitego w zależności od momentu postawienia rozpoznania i stopnia obciążenia przerzutami [10]	21
Tabela 6.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla mHSPC	23
Tabela 7.	Zalecenia PTOK i PTU dotyczące postępowania w mHSPC [7]	25
Tabela 8.	Zalecenia EAU / EANM / ESTRO / ESUR- ISUP / SIOG 2025 dotyczące pierwszej linii leczenia mHSPC [8]	27
Tabela 9.	Zalecenia CCAFU dotyczące leczenia mHSPC [30]	28
Tabela 10.	Zalecenia ESMO 2026 dotyczące leczenia mHSPC [31]	28
Tabela 11.	Terapie zalecane w przypadku mHSPC zgodnie z wytycznymi NCCN [2]	30
Tabela 12.	Zalecenia CUA-CUOG dotyczące leczenia mHSPC [32]	32
Tabela 13.	Wytyczne ASCO 2023 dotyczące postępowania w mHSPC [33]	33
Tabela 14.	Zalecenia AUA/SUO 2023 w zakresie postępowania w przypadku rozpoznania mHSPC [9]	33
Tabela 15.	Konsensus APCCC 2024 dotyczący postępowania u pacjentów z mHSPC [34]	34
Tabela 16.	Konsensus USPCC 2024 dotyczący postępowania u pacjentów z mHSPC [35]	35
Tabela 17.	Substancje czynne refundowane w PrL B.56. [37]	36
Tabela 18.	Zmiany w PrL w latach 2014-2025 [38]	37
Tabela 19.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii oraz w katalogu otwartym we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C61 [37, 39]	42
Tabela 20.	Rekomendacje finansowe wydane dla terapii podwójnej DAR + ADT w leczeniu pacjentów z mHSPC	45
Tabela 21.	Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z mHSPC i nmCRPC leczonych darolutamidem w badaniach ARANOTE i ARAMIS ^a [45]	50
Tabela 22.	Działania niepożądane związane ze stosowaniem apalutamidu [48]	53
Tabela 23.	Działania niepożądane związane ze stosowaniem ENZ [49]	55
Tabela 24.	Działania niepożądane związane ze stosowaniem ABI występujące często i bardzo często [50–58]	58
Tabela 25.	Status rejestracyjny produktów leczniczych, których substancją czynną jest ABI [39]	59
Tabela 26.	Charakterystyka leków stosowanych w ramach ADT	60

Tabela 27. Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC	64
Tabela 28. Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr OTLI.4131.1.2026.2.MRd dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA	74

Aneks A. NCCN – kategorie poszczególnych bloków i ich definicje

Wynik	Definicja
Skuteczność (E)	
5	Wysoce skuteczny: wyleczenie prawdopodobne i często zapewnia długoterminową przewagę w przeżyciu.
4	Bardzo skuteczny: wyleczenie mało prawdopodobne, ale czasami zapewnia długoterminową przewagę w przeżyciu.
3	Umiarkowanie skuteczny: niewielki wpływ na przeżycie, ale często zapewnia kontrolę choroby.
2	Minimalna skuteczność: brak lub nieznany wpływ na przeżycie, ale czasami zapewnia kontrolę choroby.
1	Paliatywna: zapewnia jedynie korzyści objawowe.
Bezpieczeństwo (S)^a	
5	Zwykle brak znaczącej toksyczności: niezwykle lub minimalna toksyczność; brak ingerencji w czynności życia codziennego (ADL).
4	Okazjonalnie toksyczne: rzadkie znaczące działania toksyczne lub tylko toksyczność niskiego stopnia; niewielka ingerencja w ADL.
3	Umiarkowanie toksyczne: umiarkowana toksyczność, która wpływa na ADL.
2	Umiarkowanie toksyczne: często występują znaczne działania toksyczne, ale toksyczność zagrażająca życiu/śmiertelna jest rzadkością; ingerencja w ADL jest częsta.
1	Wysoce toksyczny: znaczna toksyczność lub toksyczność zagrażająca życiu/śmiertelna występuje często; ingerencja w ADL jest zwykła i poważna.
Jakość (Q)	
5	Wysoka jakość: wiele dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań i/lub metaanaliz.
4	Dobra jakość: jedno lub więcej dobrze zaprojektowanych badań randomizowanych.
3	Średnia jakość: randomizowane badanie (badania) niskiej jakości lub dobrze zaprojektowane nierandomizowane badanie (badania).
2	Niska jakość: opisy przypadków lub bogate doświadczenie kliniczne.
1	Niska jakość: niewiele dowodów lub ich brak.
Spójność (C)	
5	Wysoce spójny: wiele badań z podobnymi wynikami.
4	Głównie spójne: wiele badań z pewną zmiennością wyników.
3	Mogą być spójne: niewiele badań lub tylko badania z kilkoma pacjentami, randomizowanymi lub nie, z pewną zmiennością wyników.
2	Niespójne: znaczące różnice w kierunku wyników między badaniami jakościowymi.
1	Tylko niepotwierdzone dowody: dowody u ludzi oparte na niepotwierdzonych doświadczeniach.
Przystępność (A)	
5	Bardzo tanie
4	Niedrogie
3	Umiarkowanie drogie
2	Drogie
1	Bardzo drogie

a) W przypadku znacznej toksyczności przewlekłej lub długotrwałej, wynik zmniejszony o 1.

Aneks B. Lista zmian wprowadzonych w odpowiedzi na minimalne wymagania dla analiz HTA

Tabela 28.

Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr OTLI.4131.1.2026.2.MRd dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA

Uwaga AOTMiT	Rozdział w APD	Rodzaj zmiany	Opis zmiany
Ad. II. 2a	3. Wytyczne postępowania terapeutycznego	Aktualizacja	Dodanie wytycznych CCAFU 2025 oraz aktualizacja wytycznych ESMO o wersję z 2026 roku i i NCCN o wersję 5.2026, opublikowanych po dacie złożenia wniosku
	4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	Aktualizacja	Aktualizacja danych na podstawie nowego obwieszczenia MZ wydanego po dacie złożenia wniosku
	5. Rekomendacje finansowe	Aktualizacja	Dodanie finalnych wersji rekomendacji CDA-AMC oraz NICE, a także rekomendacji IQWiG, opublikowanych po dacie złożenia wniosku
	7.1 Darolutamid	Uzupełnienie	Dodanie informacji na temat daty rejestracji produktu leczniczego Nubeqa we wnioskowanym wskazaniu