



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 17/2011 z dnia 21 marca 2011 r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania
świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z rakiem
gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych
leuprorelinum (Eligard®) oraz leuprorelinum (Lucrin Depot®)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych leuprorelinum (Eligard®) oraz leuprorelinum (Lucrin Depot®)”.

Uzasadnienie stanowiska

Przyjmując powyższe stanowisko Rada Konsultacyjna miała na uwadze udokumentowane korzyści kliniczne ze stosowania leuproreliny w leczeniu raka gruczołu krokowego, wykazaną możliwość opłacalnego stosowania leuproreliny przy aktualnych cenach i trybie finansowania oraz przewidywane negatywne skutki decyzji o zmianie poziomu lub trybu finansowania w postaci ograniczenia dostępu pacjentów do skutecznej terapii lub dodatkowego obciążenia organizacyjnego dla systemu ochrony zdrowia.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, złożonego z analizy klinicznej (przeglądu systematycznego)¹, analizy ekonomicznej² i analizy wpływu na system ochrony zdrowia³, wykonanego na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych. We wspomnianym raporcie ocenie poddano wszystkie finansowane aktualnie produkty lecznicze stosowane w leczeniu hormonalnym raka gruczołu krokowego, dla których zlecono wydanie rekomendacji w trybie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych, tj. produkty lecznicze zawierające następujące substancje czynne: *bicalutamidum*, *tryptorelinum*, *flutamidum*, *leuprorelinum* i *goserelinum*.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK) zwykle rozwija się powoli, bezobjawowo, a ponieważ najczęściej występuje u schyłku życia, chorzy umierają na ogół z innych przyczyn aniżeli RGK. Stopniowy rozwój tego nowotworu jest odzwierciedlony w klasyfikacji TNM (guz, węzły chłonne, przerzuty; z ang. *Tumor, Node, Metastases*)¹:



- rak zlokalizowany, ograniczony do GK: T1 i T2 (T1, bez objawów klinicznych; T2, nie wychodzący poza GK),
- rak miejscowo zaawansowany: T3 i T4 (N0 lub N1, brak lub obecne przerzuty w węzłach chłonnych; M0, brak przerzutów odległych),
- rak uogólniony (rozsiany): M1 (są przerzuty odległe), każde T, każde N.

Najważniejsze objawy to ból, zaburzenia w oddawaniu moczu i zaburzenia erekcji. Stopień zaawansowania RGK określa się na podstawie badania GK *per rectum*, zarówno palpacyjnie, jak i przy pomocy przezodbytniczego USG, określenia stężenia PSA w surowicy i scyntygrafii kości. Badaniami uzupełniającymi są tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej – w ten sposób można zaszerzować guz zgodnie z ww. klasyfikacją¹.

Szczególnie ważna – z punktu widzenia omawianego problemu – jest etiopatogeneza gruczolakoraków (95% wszystkich guzów GK), które są hormonozależne. Uważa się, że za powstanie nowotworu odpowiedzialne są wysokie stężenia androgenów, zaś w podeszłym wieku – wysoki poziom estrogenów¹.

Średni wiek zachorowania wynosi 70 lat. Pod względem zapadalności RGK zajmuje trzecie miejsce wśród nowotworów występujących u mężczyzn. Zapadalność na ten nowotwór wykazuje w Europie tendencję wzrostową w wyniku rozpowszechnienia badań PSA, co prowadzi do „nadwykrywalności” RGK, ale nie prowadzi do zmniejszenia śmiertelności. Liczba zachorowań wykrywanych w Polsce w ciągu ostatnich 30 lat zwiększyła się 4-krotnie. W 2007 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów zarejestrowano ponad 7600 zachorowań i ok. 3900 zgonów z powodu RGK¹.

Obecna standardowa terapia

Wybór metody leczenia RGK zależy od stopnia zaawansowania nowotworu i wieku chorego. U chorych, u których spodziewany czas przeżycia naturalnego szacowany jest przynajmniej na 10 lat, z rakiem ograniczonym do GK, zastosowanie ma leczenie radykalne (leczenie chirurgiczne – prostatektomia, lub radioterapia). W chorobie zaawansowanej, u chorych nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego, standardem jest postępowanie zachowawcze, w postaci leczenia hormonalnego, polegającego na eliminowaniu androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych. U wybranych chorych z rakiem zaawansowanym leczenie hormonalne stosuje się również w połączeniu z terapią radykalną. W niektórych przypadkach uzasadnione jest objęcie chorego procedurą czujnego wyczekiwania (ang. *watchful waiting*) i wdrożenie aktywnego leczenia dopiero w momencie wystąpienia progresji^{1,4}.

Podstawę leczenia hormonalnego stanowi hormonozależność RGK. Do rozwoju komórek gruczolowych stercza niezbędne są androgeny; po wyeliminowaniu ich wpływu komórki ulegają apoptozie. Leczenie hormonalne ma na celu zniesienie pobudzenia androgenowego, co można osiągnąć poprzez (1) zahamowanie uwalniania androgenów z jąder przez kastrację chirurgiczną lub farmakologiczną lub (2) zablokowanie w gruczole krokowym receptorów dla krążących androgenów¹.

Złoty standard leczenia hormonalnego stanowi kastracja chirurgiczna, polegająca na obustronnym usunięciu jąder (obustronna orchidektomia), co prowadzi do bardzo niskiego poziomu testosteronu w surowicy krwi (tzw. poziom kastracyjny), jednak terapia ta zwykle nie jest akceptowana przez

pacjentów. W badaniach farmakoterapii hormonalnych orchidektomia stanowi najczęściej interwencję referencyjną¹.

Do metod kastracji farmakologicznej zalicza się podawanie analogów gonadoliberyn (analogi LHRH) i leków blokujących receptor androgenowy (tj. antyandrogenów; AA). Analogi LHRH (goserelina, leuprorelina, tryptorelina) podawane są w sposób ciągły (*depot*), co powoduje zmniejszenie stężenia testosteronu dzięki zahamowaniu wydzielania przez przysadkę hormonu luteinizującego, regulującego aktywność wydzielniczą jąder⁵. W początkowej fazie leczenia analogami LHRH następuje przejściowy wzrost poziomu androgenów, co u części chorych powoduje zjawisko przejściowego zaostrzenia objawów nowotworu (ang. *flare-up*, zespół zaostrzeń) – z tego względu, zwłaszcza u chorych z rakiem zaawansowanym i groźbą kompresji rdzenia kręgowego, leki z tej grupy powinny się podawać w skojarzeniu z AA. Wśród leków blokujących receptor androgenowy wyróżnia się preparaty steroidowe (octan cyproteronu) i niesteroidowe (flutamid i bicalutamid). Ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i uszkodzenia wątroby obecnie stosowane są głównie AA niesteroidowe, działające poprzez blokowanie wiązania testosteronu i dihydrotestosteronu z receptorem androgenowym. Niesteroidowe AA stosowane są zwykle w skojarzeniu z analogami LHRH – w zapobieganiu zespołowi zaostrzeń, lub długotrwale, jako element tzw. całkowitej blokady androgenowej (ang. *complete androgen blockade*, CAB)⁶. Leki z tej grupy nie zmieniają stężenia krążącego testosteronu, w związku z czym nie powodują działań niepożądanych typowych dla pozostałych metod leczenia hormonalnego, tj. spadku libido, zmniejszenia gęstości kości i siły mięśni¹.

W leczeniu raka hormonoopornego stosuje się też chemioterapię i radioterapię przerzutów do kości⁴.

Proponowana terapia

Oceniane świadczenie gwarantowane należy do wyżej opisanych metod hormonoterapii, stosowanych standardowo w leczeniu RGK. Leuprorelina jest syntetycznym analogiem LHRH (kod ATC: L02AE02). Po podaniu początkowo powoduje zwiększenie stężenia hormonów przysadkowych (LH i FSH), co u mężczyzn prowadzi do przemijającego wzrostu stężenia testosteronu i dihydrotestosteronu. Dalsze podawanie hamuje wydzielanie gonadotropin przez przysadkę i z następnym zmniejszeniem syntezy hormonów płciowych. Po zaprzestaniu podawania leku, jego działanie ustępuje. W Polsce do obrotu zostały dopuszczone dwa produkty lecznicze zawierające substancję czynną *leuprorelinum*: Eligard i Lucrin Depot. Produkty te są wskazane do stosowania u dorosłych mężczyzn, w leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego RGK⁷⁻¹⁰.

Produkty stanowiące przedmiot oceny aktualnie znajdują się w wykazie leków refundowanych¹.

Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczną leuproreliny w leczeniu RGK wczesnego (leuprorelina jako neoadiuwant lub adiuwant) i zaawansowanego (w monoterapii lub CAB) analizowano poprzez przeprowadzenie przeglądu systematycznego badań klinicznych z randomizacją¹.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu stwierdzono, że u pacjentów z wczesnym RGK zastosowanie leuproreliny w monoterapii przed prostatektomią poprawia bezpośrednie efekty zabiegu, tj. istotnie redukuje ryzyko tzw. dodatkich marginesów chirurgicznych (obecność komórek nowotworowych w linii cięcia), nie jest natomiast znany wpływ tej interwencji na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, progresja choroby). Leuprorelina z flutamidem stosowane przed prostatektomią poprawiają bezpośrednie efekty zabiegu (marginesy chirurgiczne) oraz zmniejszają

stadium zaawansowania RGK; wpływ na istotne kliniczne punkty końcowe również nie został potwierdzony. Leuprorelina z flutamidem stosowane przed radioterapią zwiększają odsetek pacjentów, u których poziom PSA utrzymuje się w granicach świadczących o braku progresji RGK; wpływ tej terapii na istotne kliniczne punkty końcowe nie został oceniony. Terapia adiuwantowa leuproreliną lub gosereliną po radioterapii zmniejsza śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK oraz ryzyko wystąpienia progresji biochemicznej¹.

W jednym badaniu przeprowadzonym w populacji z zaawansowanym RGK odsetek całkowitych przeżyć po 9 miesiącach był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu leuproreliny niż w grupie leczonej tryptoreliną, jednak wnioskowanie o mniejszej skuteczności wydaje się nieuprawnione z uwagi na krótki okres obserwacji, graniczną istotność stwierdzonej różnicy oraz brak danych dotyczących wpływu na pozostałe punkty końcowe. Nie odnaleziono badań porównujących leuprorelinę z orchidektomią. Zastosowanie CAB (leuprorelina w skojarzeniu z flutamidem) w porównaniu z leuproreliną w monoterapii wydaje się poprawiać przeżycie całkowite oraz czas do progresji, wyniki poszczególnych badań nie są jednak spójne. Wyniki porównania gosereliny z leuproreliną w terapii dodanej do AA nie pozwalają na jednoznaczne określenie różnic pomiędzy analogami LHRH, aczkolwiek w podgrupie leczonej flutamidem goserelina wykazywała się korzystniejszym wpływem na śmiertelność ogólną niż leuprorelina¹.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa obejmowała przegląd systematyczny badań klinicznych z randomizacją, poszerzony o wyszukiwanie dodatkowych informacji na stronach agencji zajmujących się oceną bezpieczeństwa leków. W większości badań wykazano, że stosowanie leczenia hormonalnego adiuwantowo związane było z wyższym ryzykiem działań niepożądanych prowadzących do utraty pacjentów z badania. W trakcie neoadiuwantowego leczenia hormonalnego u chorych z wczesnym RGK obserwowano pogorszenie funkcji seksualnych. Stosowanie analogów LHRH (lub orchidektomii) w ramach terapii adiuwantowej wiązało się z częstym występowaniem uderzeń gorąca (59–72% pacjentów), istotnym statystycznie wzrostem ryzyka zaburzeń żołądkowo-jelitowych i działań niepożądanych związanych z układem moczowym oraz pogorszeniem sprawności seksualnej. Nie wykazano natomiast wpływu wspomnianej interwencji na ogólne pogorszenie jakości życia ani na wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stosowanie analogów LHRH w zaawansowanym RGK związane było z częstym występowaniem uderzeń gorąca, natomiast ginekomastię obserwowano sporadycznie. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych (w tym związanych z układem krążenia) różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami były nieistotne statystycznie lub dostępne dane nie pozwoliły na jednoznaczne wnioskowanie¹.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Opłacalność finansowania leuproreliny w terapii RGK przez Narodowy Fundusz Zdrowia oceniono w oparciu o dwa modele użyteczności kosztów (kohortowe, zmodyfikowane modele Markowa - „z pamięcią”): model leczenia wczesnego RGK i zaawansowanego RGK. Efekty kliniczne obserwowane w badaniach z randomizacją ekstrapolowano do horyzontu dożywoźniowego na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz krzywych czasu do wystąpienia progresji. Wagi użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z opublikowanych badań (na podstawie przeglądu systematycznego). Przyjęte wagi użyteczności odzwierciedlają obniżenie jakości życia w wyniku wystąpienia impotencji, nietrzymania moczu i problemów jelitowych, jak również niższą jakość życia chorych z przerzutowym RGK (najniższą użyteczność wyjściową przypisano przerzutowemu,

hormonoopornemu RGK), w porównaniu z RGK zlokalizowanym i miejscowo zaawansowanym. W analizie uwzględniono koszty ocenianych interwencji (leków i orchidektomii), podania leków, zabiegów wykonywanych w ramach leczenia radykalnego (radioterapia, prostatektomia), monitorowania terapii, hospitalizacji, leczenia działań niepożądanych, chemioterapii, paliatywnej teleradioterapii i leków przeciwbólowych. Wyniki analizy wskazują, że w leczeniu wczesnego RGK stosowanie leuproreliny w skojarzeniu z flutamidem jako adiuwantu po radioterapii jest terapią dominującą (tj. przynosi większe korzyści zdrowotne przy niższych kosztach) nad stosowaniem radioterapii bez leczenia adiuwantowego. W terapii zaawansowanego RGK stosowanie leuproreliny w monoterapii jest tańsze ale mniej skuteczne od leczenia skojarzonego leuproreliną z flutamidem (terapia skojarzona jest opłacalna, przy progu opłacalności równym trzykrotności PKB *per capita* za QALY)².

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia zbadano, jaki wpływ na budżet płatnika publicznego wywarłoby podjęcie decyzji o usunięciu lub zmianie finansowania poszczególnych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu hormonalnym RGK, stanowiących przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia. Prognozę wydatków związanych z terapią hormonalną RGK (koszty refundacji cen produktów leczniczych i ich podania) przeprowadzono w horyzoncie 2 lat (2011-2013). W ramach 9 scenariuszy przeanalizowano możliwe skutki finansowe dalszego finansowania terapii hormonalnych na obecnych zasadach (scenariusz aktualny) oraz, w ramach 8 odrębnych scenariuszy, konsekwencje przeniesienia bicalutamidu do wykazu leków refundowanych (wszystkie analizowane leki finansowane w wykazach), przeniesienia flutamidu do katalogu chemioterapii (wszystkie analogi LHRH w wykazach, wszystkie AA niesteroidowe w katalogu chemioterapii), przeniesienia analogów LHRH i flutamidu do katalogu chemioterapii (wszystkie analizowane leki finansowane w ramach katalogu chemioterapii), zaprzestania finansowania AA, ograniczenia finansowania analogów LHRH do pojedynczych produktów oraz zmian cen poszczególnych produktów leczniczych. W oparciu o przeprowadzone analizy można przewidywać, że poza skrajną sytuacją, gdy tylko jedna substancja z grupy analogów LHRH oraz jedna substancja z grupy AA jest finansowana na obecnych zasadach, rozważane zmiany w sposobie finansowania w większości nie powodują wzrostu wydatków płatnika publicznego za leki i ich podanie lub prowadzą do obniżenia tych wydatków o ok. 17% w stosunku do wydatków ponoszonych w scenariuszu aktualnym (maksymalne oszczędności przy założeniach uwzględnionych w analizie). Realizacja niektórych z rozważanych scenariuszy może jednak prowadzić do znacznego wzrostu wydatków ponoszonych przez pacjentów lub wywierać negatywny wpływ na organizację ochrony zdrowia (scenariusze, w których poszczególne produkty lecznicze lub całe grupy terapeutyczne finansowane są wyłącznie w ramach katalogu chemioterapii związane są ze zwiększonym zapotrzebowaniem na świadczenia w zakresie leczenia szpitalnego)³. Biorąc pod uwagę prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika, względnie niewielkie obciążenie pacjentów oraz brak negatywnych skutków organizacyjnych, Rada Konsultacyjna uznała za optymalny scenariusz, w którym wszystkie analizowane produkty lecznicze finansowane są w ramach wykazów leków refundowanych – realizacja tego scenariusza wymaga usunięcia substancji czynnej *bicalutamidum* z katalogu chemioterapii i włączenie produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną do wykazu leków refundowanych, natomiast tryb finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną *leuprorelinum* nie ulega żadnym zmianom.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Piśmiennictwo:

1. Rogóż A, Gomułka A., Michałajko M, Kapuśniak A, Leśniak A, Stożek A, Skowron M, Szmyd J, Wojciechowski P, Jagodzińska K i Ryś P. Analiza kliniczna. Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne: bicalutamidum, flutamidum, goserelinum, leuprorelinum, tryptorelinum. Przegląd systematyczny. Wersja 1.00. HTA Consulting Sp z o.o. Kraków, grudzień 2010 [Materiały niepublikowane]
2. Gwiosda B, Szmurło D, Pochopień M, Nieszczyński G, Fundament T, Żerda I, Władysiuk M, Plisko R. Analiza ekonomiczna. Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne: bicalutamidum, flutamidum, goserelinum, leuprorelinum, tryptorelinum. Wersja 1.0. HTA Consulting Sp z o.o. Kraków, grudzień 2010 [Materiały niepublikowane]
3. Kostrzewska K, Lisiecka B, Plisko R, Władysiuk M. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia – wariant. Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne: bicalutamidum, flutamidum, goserelinum, leuprorelinum, tryptorelinum. Wersja 1.5. HTA Consulting Sp. z o.o. Kraków, styczeń 2011 [Materiały niepublikowane]
4. Stelmach A, Borówka A, Chłosta P, Demkow T, Jaszczyński J, Łuczyńska E, Sádzikowska J, Skoneczna I, Wilk W. Nowotwory układu moczowo-płciowego (aktualizacja 22.04.2010). W: Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk 2009.
5. Dobruch J, Borówka A. Znaczenie stężenia testosteronu w surowicy u chorych leczonych hormonalnie z powodu raka stercza. *Urologia Polska* 2007/60/2.
6. Senkus-Konefka E, Wełnicka-Jaśkiewicz M, Jassem J. Rola hormonoterapii u chorych na raka gruczołu krokowego. *Współczesna Onkologia* (2003) vol. 7; 3 (198–205).
7. Charakterystyka produktu leczniczego Eligard 22,5 mg.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Eligard 7,5 mg
9. Charakterystyka produktu leczniczego Lucrin Depot 3,75 mg.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Lucrin Depot 11,25 mg.