



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 106/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.  
w sprawie zasadności zakwalifikowania leku „Vantas®”  
(histrelinum) we wskazaniu: rak prostaty jako świadczenia  
gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna nie uważa za zasadne zakwalifikowanie leku „Vantas®”(histrelinum) we wskazaniu: rak prostaty jako świadczenia gwarantowanego.*

**Uzasadnienie**

Analizę efektywności klinicznej i ekonomiczną przeprowadzono na podstawie jednego nieopublikowanego badania, dostarczonego przez wnioskodawcę. Brak jest zatem wiarygodnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności leku, jego bezpieczeństwa oraz opłacalności ekonomicznej uzasadniających zakwalifikowanie leku Vantas jako świadczenia gwarantowanego.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Vantas® (histrelinum). Rak prostaty” nr AOTM-OT-433-10.<sup>2</sup>

**Problem zdrowotny**

Rak gruczołu krokowego (RGK) jest to złośliwy rozrost komórek gruczołu krokowego wywodzący się z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór ograniczony jest do narządu i niemy klinicznie. Dopiero w fazie inwazyjnej rozprzestrzenia się poza gruczoł krokowy i nacieka sąsiednie struktury, takie jak: pęcherzyki nasienne, szyja pęcherza moczowego oraz mięśnie dźwigacze jąder. Rozsiew nowotworu może też dokonywać się przez naczynia chłonne oraz krwionośne do węzłów chłonnych, kości, płuc oraz wątroby.<sup>3</sup>

RGK we wczesnych stadiach rozwoju na ogół nie powoduje objawów klinicznych lub przyczynia się do odczuwania dolegliwości takich jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, naglące parcie itp.). W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić: ból kostny, utrata masy ciała, rzadziej objawy ucisku na rdzeń kręgowy.<sup>4</sup>

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na RGK w 2009 r. w Polsce wyniosła 9 142, a liczba zgonów 4 042. Współczynnik zachorowalności wynosi prawie 33/100 000, a współczynnik umieralności ponad 13/100 000. Rak gruczołu krokowego rzadko występuje przed 40 rokiem życia, najczęściej rozpoznawany jest u mężczyzn po 50 roku życia.

**Obecna standardowa terapia**

Metody leczenia RGK uzależnione są od zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego i wieku chorego. Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego  $\geq 10$  lat. Leczenie hormonalne jest podstawową metodą leczenia zachowawczego, mającą na celu wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego. Bywa stosowane przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenia skuteczności tych metod, ale na ogół jest stosowane u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny.<sup>3,4</sup> W Polsce w leczeniu RGK stosowane są długodziałające analogi gonadoliberyn, takie jak goserelina, leuprorelina, tryptorelina oraz oceniana histrelina. Wszystkie te związki, poprzez powinowactwo do receptora gonadolibereliny, zwiększają uwalnianie hormonów



gonadotropowych – luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH), zaś po kilku dniach stosowania powodują, w wyniku ujemnego sprzężenia zwrotnego, zahamowanie ich syntezy. W trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy, dochodzi do progresji z powodu uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny), a następnie do wystąpienia hormonooporności (rak hormonooporny). W leczeniu RGK hormonoopornego stosuje się chemioterapię oraz radioterapię przerzutów do kości. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK podejmuje się leczenie objawowe.<sup>3,4</sup>

Odnaleziono zarówno polskie, jak i zagraniczne rekomendacje dotyczące leczenia RGK. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (2009 r.)<sup>5</sup> wymieniają jako zasadniczą metodę postępowania zachowawczego, w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego), leczenie hormonalne, polegające na eliminowaniu androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych. Wytyczne EAU (2011 r.)<sup>6</sup>, ESMO (2010 r.)<sup>8</sup>, NICE (2008 r.)<sup>9</sup> oraz ASCO (2007 r.)<sup>10</sup> odnoszą się do zaawansowanego stadium RGK i rekomendują stosowanie m.in. agonistów hormonu uwalniającego luteotropinę (LHRH), jednak nie wskazują rozróżnienia pomiędzy poszczególnymi produktami leczniczymi należącymi do LHRH. Wytyczne NCCN (2011 r.)<sup>7</sup> dotyczą wszystkich stadiów raka prostaty i rekomendują w przypadku RGK w stadium MO (brak przerzutów odległych) lub M1 (obecność przerzutów odległych), by supresja androgenowa była realizowana poprzez orchidektomię lub zastosowanie analogów LHRH z lub bez antyandrogenów, mających zapobiec wzrostowi stężenia testosteronu.

Histrelina nie jest finansowana ze środków publicznych - jest to pierwszy wniosek o objęcie jej wykazem leków refundowanych. W leczeniu RGK stosowane są inne analogi LHRH tj. goserelina, leuprorelina, tryptorelina. Substancje te są obecnie finansowane ze środków publicznych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach refundacji otwartej, na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2011 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością.<sup>1</sup>

### **Opis świadczenia**

Vantas (kod ATC H01CA03; grupa farmakoterapeutyczna: hormony uwalniające gonadotropinę) zawiera substancję czynną histrelinę, która jest syntetycznym analogiem naturalnego LHRH. Produkt występuje w postaci farmaceutycznej implantu, który wszczepia się podskórnie i pozostawia na okres 12 miesięcy, w czasie którego lek uwalnia się za pośrednictwem hydrożelowego wkładu w tempie w przybliżeniu 50 µg histreliny na dobę. Po wszczepieniu, histrelina dyfunduje do tkanek, co prowadzi do zahamowania wydzielania hormonu luteinizującego przez przysadkę i zmniejszenia stężenia testosteronu u mężczyzn, co z kolei powoduje regresję guza gruczołu krokowego i poprawę objawów u większości pacjentów. Początkowo jednak histrelina, podobnie jak inni agoniści LHRH, może powodować przemijające zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy.<sup>10</sup>

Vantas został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 12.10.2004 r. przez amerykańską Food and Drug Administration (FDA), w Europie 17.11.2005 r. przez Danię (kraj referencyjny w procedurze wzajemnego uznania), a w Polsce 4.09.2010 r. we wskazaniu: leczenie paliatywne zaawansowanego raka gruczołu krokowego.<sup>12,13</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii histreliną u dorosłych mężczyzn z zaawansowanym RGK, kwalifikującym się do leczenia paliatywnego. W wyniku przeglądu systematycznego, do analizy zakwalifikowano jedno nieopublikowane badanie kliniczne III fazy [redacted], a do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono także trzy badania obserwacyjne. [redacted]

Głównym punktem końcowym w badaniu była [redacted]

Ocena jakości życia została przeprowadzona za pomocą

Zdaniem Rady analiza oparta na wynikach jednego, nieopublikowanego badania klinicznego, nadesłanego przez wnioskodawcę, budzi zastrzeżenia co do rzetelności i wiarygodności. Włączone badanie było niskiej jakości, nie przedstawiono szczegółowych wyjaśnień dotyczących zmian w jego protokole. Ponadto mała liczba pacjentów włączonych do badania może mieć istotny wpływ na otrzymane wyniki –

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Ocenę bezpieczeństwa w analizach dołączonych do wniosku przeprowadzono na podstawie nieopublikowanego badania i trzech badań obserwacyjnych oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>10,</sup>

Analizę bezpieczeństwa w analizach wnioskodawcy uzupełniono także o zestawienie działań niepożądanych z rejestrów PSUR7 i PSUR8, dodatkowo włączonych badań obserwacyjnych oraz informacji z amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).<sup>2</sup> Histrelina została przedstawiona jako terapia dość dobrze tolerowana przez pacjentów. Najczęściej zgłaszano działania niepożądane ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem iniekcji, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, osłabienie i zawroty głowy. W komunikacie FDA podkreślono zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy po zastosowaniu analogów LHRH.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazano bardzo często ( $\geq 10\%$ ) uderzenia gorąca; często ( $< 10\%$  i  $> 1\%$ ) m.in.: depresję, bezsenność, zawroty głowy, bóle głowy, duszność wysiłkową, zaburzenia dotyczące wątroby, nadmierne owłosienie, bóle stawów, ból kończyn, wielomocz, zaburzenia czynności nerek, zatrzymanie moczu, zaburzenia wzrodu, zanik jąder, ginekomastię, uraz w miejscu wszczepienia implantu, zaczerwienie w miejscu wszczepienia implantu, osłabienie, uczucie zmęczenia, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia glukozy we krwi; niezbyt często ( $< 1\%$  i  $> 0,1\%$ ) m.in.: niedokrwistość, zatrzymanie płynów, hiperkalcemię, hipercholesterolemię, napady głodu, zwiększone łaknienie, kołatania serca, dodatkowe skurcze komorowe, nudności, poty nocne, świąd, nadmierną potliwość, bóle pleców, kurcze mięśniowe, naciek w mięśniach, ból szyi, niewydolność nerek, kamicy moczową, objawy dyzuryczne, krwimocz, wynaczynienia podskórne, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie testosteronu we krwi, zmniejszony klirens kreatyniny, zwiększoną aktywność fosfatazy kwaśnej w gruczole krokowym, zmniejszenie masy ciała.

Zdaniem Rady wnioski wynikające z przedstawionej analizy bezpieczeństwa nie są istotne dla przyjęcia stanowiska, ponieważ decydujące znaczenie ma brak wiarygodnych dowodów na skuteczność leku.

### Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania implantu zawierającego 50 mg octanu histreliny w porównaniu z implantem zawierającym 10,8 mg octanu gosereliny podawanym w postaci zastrzyku co 3 miesiące (4 implanty rocznie) w leczeniu paliatywnym zaawansowanego RGK.

W dostarczonej analizie nie uwzględniono [REDAKTOWANE], co może znacznie wpłynąć na wyniki analizy.

Sumaryczna analiza [REDAKTOWANE] w łącznym koszcie leczenia histreliną i gosereliną w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym zarówno z perspektywy NFZ, jak i pacjenta, co wynika z [REDAKTOWANE]. Przeprowadzona prosta analiza wrażliwości (jedno- i wielokierunkowa) wykazała, [REDAKTOWANE]

Podmiot odpowiedzialny dostarczył także ocenę wpływu refundacji histreliny na budżet systemu ochrony zdrowia. Przyjęto w niej [REDAKTOWANE]

Przy obliczaniu wielkości populacji podmiot odpowiedzialny nie określił jasno [REDAKTOWANE]

Realizacja nowego scenariusza wiąże się z daniem wnioskodawcy z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowych NFZ wynoszącą ok. [REDAKTOWANE] zł w pierwszym roku i ok. [REDAKTOWANE] zł w drugim. [REDAKTOWANE] Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości [REDAKTOWANE]. Najwyższe zaobserwowano w przypadku, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] zł w 2012 r. i o [REDAKTOWANE] zł w 2013 r. w stosunku do wyników analizy podstawowej.

Rada nie wzięła pod uwagę przedstawionych przez wnioskodawcę wyników analizy ekonomicznej ani wpływu na budżet płatnika, uznając je za nieuzasadnione logicznie przy braku wiarygodnych dowodów na skuteczność leku.

Histrelina jest refundowana w 12 krajach europejskich.<sup>2</sup> Odnaleziono dwie rekomendacje, dotyczące finansowania histreliny ze środków publicznych – negatywną z Kanady (CEDAC 2007 r.)<sup>17</sup> oraz pozytywną ze Szkocji (SMC 2009 r.)<sup>18</sup>, dopuszczającą histrelinę do ograniczonego finansowania.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski  
Wiceprzewodniczący Rady Konsultacyjnej

### Piśmiennictwo

1. Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością z dnia 14 listopada 2011 r.
2. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Vantas (histrelinum). Rak prostaty” nr AOTM-OT-433-10. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, grudzień 2011
3. A. Szczeklik i wsp. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2010
4. Stelmach A, Borówka A, Chłosta P, Demkow T, Jaszczuński J, Łuczyńska E, Radzikowska J, Skoneczna I, Wilk W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego aktualizacja 2010, Polska Unia Onkologii 2009; pp. 282-289
5. Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009
6. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2011
7. The National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. 2011
8. Horwich A, Bangma C, Parker C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2010; 21 (Suppl. 5): v129–v133
9. National Collaborating Centre for Cancer for NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. 2008
10. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, et al. Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer: 2007 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology 2001; 25(12)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vantaks
12. EMEA CHMP – Opinia w związku ze sprawą przekazaną na podstawie Art. 29 Ust. 4 Vantas (dostęp: 19.12.2011) [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Referrals\\_document/Vantas\\_29/WC500009400.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Vantas_29/WC500009400.pdf)
13. FDA highlights of prescribing information (dostęp: 19.12.2011) [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021732s007s010s012lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021732s007s010s012lbl.pdf)
14. [Redacted]
15. [Redacted]
16. [Redacted]
17. [Redacted]
18. Canadian Expert Drug Advisory Committee. Final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation. 2007
19. Scottish Medicines Consortium. Histrelin acetate, 50mg subcutaneous implant (Vantas) No. (557/09). 2009