



## Rekomendacja nr 9/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
z dnia 21 marca 2011 r.

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo  
zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki  
zdrowotnej „leczenie raka gruczołu krokowego przy wykorzystaniu  
produktów leczniczych zawierających substancję czynną  
bicalutamidum”**

**Prezes Agencji rekomenduje** zmianę poziomu i sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną bicalutamidum”, poprzez usunięcie substancji czynnej wykorzystywanej w przedmiotowej terapii z Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów i umieszczenie jej w Wykazie leków wydawanych za odpłatnością w wysokości 50% ceny leku.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne rekomendowanie zmiany sposobu i poziomu finansowania leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, z wykorzystaniem produktów leczniczych zawierających substancję czynną bicalutamidum.

Substancja czynna bicalutamidum, w analizowanym wskazaniu, cechuje się akceptowalną skutecznością i profilem bezpieczeństwa, a korzyść kliniczna jej stosowania w leczeniu raka gruczołu krokowego została udowodniona. Z uwagi na nie popartą istotną przewagą skuteczność kliniczną, dużą różnicę cen w grupie dostępnych w Polsce niesteroidowych antagonistów androgenów, wskazane jest wprowadzenie trybu refundacji, który zapobiegnie nadmiernemu nieuzasadnionemu zużyciu bicalutamidum.

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK), jest to patologiczny, złośliwy rozrost komórek gruczołu krokowego. RGK jest nowotworem o stosunkowo wolnym przebiegu, występującym przede wszystkim u osób starszych. Zdecydowana większość chorych umiera z przyczyn nie związanych z RGK. Rokowanie, co do przeżycia, zależy bezpośrednio od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. Według danych brytyjskich, u pacjentów, u których choroba została rozpoznana w stadium zlokalizowanym, odsetek chorych z relatywnym 5-letnim przeżyciem wynosi blisko 100%. U chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym odsetek ten wynosi ok. 80%, zaś u pacjentów, u których chorobę rozpoznano w stopniu rozsianym ok. 30%.<sup>2</sup>



RGK często rozprzestrzenia się poza sam gruczoł krokowy, lokalnie powodując naciekanie sąsiednich struktur takich, jak pęcherzyki nasienne, szyja pęcherza moczowego oraz mięśnie dźwigacze jąder. Rozsiew nowotworu może też dokonywać się przez naczynia chłonne oraz krwionośne do węzłów chłonnych, płuc oraz wątroby. Nowotwór ten wykazuje szczególne powinowactwo do kości, gdzie przerzutując, tworzy ogniska osteoblastyczne.

Rak gruczołu krokowego pod względem zapadalności zajmuje trzecie miejsce wśród nowotworów występujących u mężczyzn, zaś czwarte pod względem przyczyny zgonów. W Polsce w 2007 roku liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego wyniosła 7 638 przypadków, a liczba zgonów w tym samym roku wyniosła 3 932 osób. RGK bardzo rzadko występuje przed 40. rokiem życia, a średni wiek zachorowania wynosi 70 lat. Zapadalność na ten nowotwór wykazuje tendencję wzrostową w krajach rozwiniętych, co jest wynikiem coraz lepszej wykrywalności (dzięki rozpowszechnieniu badań przesiewowych), oraz poprawy stanu wiedzy na temat choroby pośród pacjentów. Dla przykładu, w ostatnich 30 latach liczba wykrywanych zachorowań na RGK w Polsce zwiększyła się 4-krotnie.<sup>2</sup>

Etiologia raka gruczołu krokowego nie jest do końca poznana. Zgodnie z wynikami ostatnich badań obecnie uważa się, że za powstanie nowotworu odpowiedzialne są wysokie stężenia androgenów, zaś w wieku podeszłym wysoki poziom estrogenów. Na rozwój raka gruczołu krokowego wpływ mają również czynniki genetyczne, o czym świadczy wyższa zapadalność u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym. Najczęstszymi objawami klinicznymi raka gruczołu krokowego są dolegliwości ze strony układu moczowego, które występują w momencie uciśnięcia przez guz cewki moczowej. U pacjentów najczęściej występują takie objawy, jak zaleganie moczu po mikcji, parcia naglące, zwiększona częstotliwość oddawania moczu w dzień i w nocy, osłabiony lub przerywany strumień moczu, a także dolegliwości bólowe (krocza, jąder, prącia, podbrzusza).<sup>2</sup>

Głównymi narzędziami diagnostycznymi koniecznymi do postawienia rozpoznania raka gruczołu krokowego są: badanie stercza palcem przez odbytnicę (*per rectum*), umożliwiające orientacyjne stwierdzenie powiększenia gruczołu, oznaczanie poziomu PSA, ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS) oraz biopsja stercza. Postawienie definitywnego rozpoznania możliwe jest w oparciu o wynik badania histopatologicznego, potwierdzającego obecności komórek nowotworowych w bioptacie pobranym od pacjenta.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

W aktualnie obowiązującej praktyce klinicznej, wybór metody leczenia uzależniony jest bezpośrednio od stopnia zaawansowania RGK. W celu planowania leczenia, kluczowe jest ustalenie stadium zaawansowania choroby.

Zgodnie z dostępnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2009 roku, klasyfikacja zaawansowania nowotworu gruczołu krokowego funkcjonuje w oparciu o klasyfikację TNM (ang. *tumor, nodes, metastases*). Określa ona stopień zaawansowania nowotworu na podstawie badania gruczołu krokowego *per rectum*, określenia stężenia PSA w surowicy i scyntygrafii kości. Badaniami uzupełniającymi są tomografia komputerowa (CT), nuklearny rezonans magnetyczny (MRI) oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.<sup>2</sup>

Zgodnie z cytowaną klasyfikacją, wyróżnia się trzy grupy chorych z rakiem gruczołu krokowego: rak zlokalizowany ograniczony do gruczołu krokowego: T1 oraz T2; rak zlokalizowany miejscowo zaawansowany: T3 i T4 (N0 lub N1; M0); rak uogólniony (rozsiany): M1 (każde T i każde N).<sup>2</sup>

W raku ograniczonym do stercza, u pacjentów z szacowanym okresem przeżycia krótszym niż 10 lat oraz z małym ryzykiem, zalecana jest aktywna obserwacja, która chroni pacjenta przed

wszystkimi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią radykalną. W postaci zlokalizowanej w stopniu T1-T2 oraz T3a zalecane jest przede wszystkim leczenie radykalne pod postacią prostatektomii radykalnej lub radioterapii. Hormonoterapia zalecana jest w tym stopniu jedynie, jako terapia skojarzona z leczeniem podstawowym.<sup>2</sup>

W leczeniu raka miejscowo zaawansowanego, u pacjentów ze spodziewanym przeżyciem krótszym niż 10 lat i dobrze zróżnicowanym guzem, zalecane jest czujne wyczekiwanie.

W pozostałych przypadkach zalecana jest radioterapia lub hormonoterapia lub połączenie obu metod leczniczych lub ewentualna prostatektomia. Hormonoterapia stosowana jest w tej fazie jako element terapii skojarzonej.<sup>2</sup>

U pacjentów z rakiem rozsiałym wyleczenie nie jest możliwe, a wszystkie formy terapii mają charakter paliatywny. Choroba pacjenta postępuje pomimo leczenia, a nadrzędnym celem postępowania jest spowolnienie procesu chorobowego oraz minimalizacja objawów. W tej fazie choroby podstawową metodą terapeutyczną jest hormonoterapia, a w raku hormonoopornym – chemioterapia.<sup>2</sup>

Wśród metod radykalnych praktyka kliniczna przewiduje m.in. leczenie chirurgiczne raka gruczołu krokowego za pomocą prostatektomii (chirurgiczne usunięcie całego gruczołu krokowego pomiędzy cewką moczową a pęcherzem moczowym wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz marginesem tkankowym). Śmiertelność związana z zabiegiem wynosi od 0 do 1,5 %. Radykalna prostatektomia jest opcją terapeutyczną wskazaną przede wszystkim u pacjentów z rakiem zlokalizowanym, z niskim i pośrednim ryzykiem, u których spodziewana długość życia przekracza 10 lat.<sup>2</sup>

Dla pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na zabieg chirurgiczny opcją terapeutyczną stanowi też radioterapia (technika pozwalająca na zniszczenie komórek nowotworowych przy zastosowaniu promieniowania).<sup>2</sup>

Leczenie hormonalne stanowi podstawowy sposób postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego. Wykazano, że średni czas odpowiedzi na takie leczenie wynosi 2 do 3 lat. Hormonoterapia stosowana jest przede wszystkim w fazie uogólnionej oraz w stadium zaawansowania miejscowego, jako monoterapia (leczenie paliatywne), lub w ramach leczenia skojarzonego z leczeniem miejscowym (element leczenia radykalnego). W wyjątkowych sytuacjach hormonoterapię można stosować w stadium zlokalizowanym (T1b i T2b), u chorych objawowych nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego.<sup>2</sup>

Hormonoterapię można podzielić ze względu na mechanizm działania oraz ze względu na wskazanie. Podział hormonoterapii uwzględniający mechanizm działania obejmuje: terapię ablacyjną (kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna powodująca zaprzestanie produkcji testosteronu przez jądra); terapię addycyjną (przy wykorzystaniu hormonów o przeciwnym działaniu - w przypadku RGK są to estrogeny); terapię kompetycyjną (za pomocą antagonistów hormonów, np. przy zastosowaniu antyandrogenów).

Podział hormonoterapii uwzględniający wskazanie terapeutyczne obejmuje terapie: neoadjuwantową, czyli stosowaną przed planowanym leczeniem podstawowym; adjuwantową, czyli stosowaną po leczeniu podstawowym; równoległą, czyli stosowaną w trakcie terapii podstawowej; paliatywną, czyli stosowaną w raku nieoperacyjnym, najczęściej rozsiałym lub miejscowo zaawansowanym, nie kwalifikującym się do leczenia radykalnego.<sup>2</sup>

Kastracja chirurgiczna (orchiektomia) jest wciąż uważana za złoty standard terapii deprywacji androgenowej, pozwalającej na bardzo szybkie uzyskanie kastracyjnego poziomu

testosteronu. Poziom kastracyjny definiowany jest jako < 50 ng/Dl (niektórzy autorzy podają < 20 g/Dl). Ze względu na znaczne trudności z akceptacją tej metody przez pacjentów aktualnie jest ona bardzo rzadko stosowana.

W leczeniu raka gruczołu krokowego stosowane są długodziałające analogi gonadoliberyn, takie jak goserelina, leuprorelina, tryptorelina oraz buserelina (nieдоступna w Polsce). Związki te, poprzez powinowactwo do receptora gonadolibereliny, zwiększają uwalnianie hormonów gonadotropowych LH i FSH, zaś po kilku dniach stosowania powodują w wyniku ujemnego sprzężenia zwrotnego zahamowanie ich syntezy. Prowadzą kolejno do zahamowania czynności gonad i zmniejszenia poziomu hormonów płciowych do wartości kastracyjnych.<sup>2</sup>

W związku z dużą ilością działań niepożądanych i brakiem dostępnych leków w formie o przedłużonym działaniu, wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego nie zalecają stosowania antagonistów gonadoliberyn w leczeniu RGK w praktyce klinicznej. Również estrogeny straciły na znaczeniu - obecnie dopuszcza się je w RGK opornym na pierwotne leczenie hormonalne przy zastosowaniu LHRHa (agonistów hormonu uwalniającego luteotropinę) oraz AA (antyandrogenów).<sup>2</sup>

Antyandrogeny ze względu na budowę chemiczną można podzielić na steroidowe (octan cyproteronu, megastrolu) i niesteroidowe (flutamid, bikalutamid i nilutamid). Antyandrogeny wiążą się kompetycyjnie z receptorami dla testosteronu, powodując tym samym apoptozę i zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w gruczole krokowym.<sup>2</sup>

Antyandrogeny niesteroidowe nie mają działania antygonadotropowego, a zatem nie powodują spadku poziomu testosteronu, czego wynikiem jest lepsza akceptacja terapii przez pacjentów w związku z zachowaniem libido, sprawności fizycznej i braku działania proosteoporotycznego.<sup>2</sup>

Leczenie hormonalne skojarzone umożliwia całkowite zablokowanie dostępu testosteronu do komórek nowotworowych. Stosowane są tutaj dwie opcje<sup>2</sup>:

- całkowita blokada androgenowa (*complete androgen blockade*, CAB), zwana też maksymalną blokadą androgenową – polega na dodaniu antyandrogenów do kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej za pomocą LHRHa;
- minimalna/obwodowa blokada androgenowa – jest to skojarzenie niesteroidowych antyandrogenów i finasterydu (wskazanie: zaawansowany lub biochemicznie nawracający rak prostaty).

Podstawowy schemat hormonoterapii zakłada stosowanie leczenia w postaci ciągłej. Ostatnie badania wykazały jednak potencjalną skuteczność i zasadność stosowania terapii pod postacią terapii przerywanej. Terapia taka ma swoje uzasadnienie w tym, że w większości przypadków po ok. 2 latach stosowania hormonoterapii dochodzi do uniezależnienia się RGK od wpływu hormonalnego. Wykazano eksperymentalnie, że u części chorych stosowanie terapii przerywanej zapobiega wystąpieniu powyższego zjawiska. Ponadto postępowanie takie zapewnia mniejszą toksyczność terapii dla chorego.<sup>2</sup>

U pacjentów opornych na leczenie hormonalne, u których dochodzi do wzrostu PSA pomimo terapii, w leczeniu drugiej linii istnieje szereg potencjalnych możliwości, do których należą różne modyfikacje interwencji hormonalnej lub zastosowanie chemioterapii.<sup>2</sup>

## Opis wnioskowanego świadczenia

Bikalutamid to niesteroidowy antagonistą androgenów. Wiążąc się z receptorem androgenowym, blokuje w ten sposób aktywację ekspresji genów i hamuje stymulację androgenową, co prowadzi do regresji nowotworu gruczołu krokowego.<sup>2</sup>

Bikalutamid w dawce 50 mg dziennie wskazany jest w leczeniu zaawansowanej postaci RGK w skojarzeniu z analogami LHRH lub z kastracją chirurgiczną.<sup>2</sup>

Bikalutamid w dawce 150 mg dziennie wskazany jest w leczeniu miejscowo zaawansowanej postaci RGK (T3-T4, N-każde, M0 oraz T1-T2, N+, M0), jako monoterapia lub leczenie uzupełniające do innych metod (radykalnej prostatektomii lub radioterapii), oraz jako leczenie pacjentów bez przerzutów, u których kastracja chirurgiczna/farmakologiczna lub inne typy leczenia są niewskazane lub są źle tolerowane.<sup>2</sup>

Bikalutamid podaje się doustnie jeden raz dziennie, o stałej porze, niezależnie od posiłków. W przypadku terapii skojarzonej z analogiem LHRH, bikalutamid należy zacząć podawać przynajmniej trzy dni przed rozpoczęciem leczenia analogiem LHRH lub jednocześnie z kastracją chirurgiczną.<sup>2</sup>

Bikalutamid jest w Polsce dostępny pod postacią licznych preparatów. Finansowany jest w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

## Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczna została oceniona na podstawie danych zaprezentowanych w przeglądzie systematycznym, dotyczącym leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Zawiera on informacje na temat stosowania pięciu substancji czynnych (bikalutamidum, flutamidum, goserelinum, leuprorelinum, tryptorelinum), w leczeniu raka stercza, w różnym stopniu zaawansowania oraz w różnym momencie przebiegu choroby, u różnych pacjentów. Ze względu na złożoność pytania klinicznego oraz obszerność zgromadzonych materiałów, poniżej zostaną zaprezentowane jedynie najważniejsze i najpewniejsze z uzyskanych informacji. Pochodzą one z wyników pojedynczych prób klinicznych, lub metaanaliz wyników kilku prób.<sup>2</sup>

W badaniu dotyczącym hormonoterapii neoadiuwantowej w leczeniu wczesnego raka gruczołu krokowego odnotowano, iż odsetek pacjentów ze zmniejszeniem stopnia zaawansowania RGK był wyższy zarówno w grupie stosującej, jako terapię neoadiuwantową w ograniczonym RGK 50 mg bikalutamidu dziennie oraz goserelinę przez okres sześciu miesięcy, w porównaniu z grupą kontrolną, w której nie stosowano leczenia (RB = 6,64 [2,02; 21,89]; NNT<sub>6mies.</sub> = 8 [5; 16]).<sup>2</sup>

W innym badaniu wykazano, iż stosowanie bikalutamidu w dawce 150 mg dziennie w leczeniu wczesnego RGK, jako monoterapii neoadjuwantowej przed prostatektomią, w porównaniu do samej prostatektomii, wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia dodatknych marginesów chirurgicznych (RR = 0,38 [0,18; 0,79]; NNT<sub>4mies.</sub> = 5 [3; 16];). Przedstawione wyniki były sprzeczne z wynikami podobnego badania, w którym nie wykazano różnic między grupami (RR = 0,71 [0,36; 1,44]). Skumulowane wyniki obu badań wskazują na istotną statystycznie przewagę grupy stosującej bikalutamid w dawce 150 mg, względem grupy kontrolnej (RR = 0,52 [0,31; 0,85]; NNT<sub>3-4 mies.</sub> = 7 [4; 23]).<sup>2</sup>

Stosowanie bikalutamidu w dawce 150 mg dziennie, jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu, jako metod terapii wczesnego RGK, w porównaniu do samej terapii podstawowej (bez bikalutamidu), wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka 5-letnich przeżyć bez progresji (RB = 1,08 [1,06; 1,11];

NNT = 16 [13; 22]). Analiza danych w okresie obserwacji 9,7 lat również wskazuje na przewagę grupy adjuwantowej odnośnie czasu do wystąpienia progresji (HR = 0,85 [0,79; 0,91]).<sup>2</sup>

Stosowanie bikalutamidu w dawce 150 mg dziennie, jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu, jako metod terapii wczesnego RGK, w porównaniu do samej terapii podstawowej, wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wycofania z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,43 [0,37; 0,50]; NNT<sub>7,4lat</sub> = 14 [12; 17]; EPC).<sup>2</sup>

Analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na rodzaj stosowanej kastracji farmakologicznej (goserelina lub leuprorelina), wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic odnośnie przeżyć rocznych, natomiast dla odsetka przeżyć dwuletnich wykazano przewagę stosowania bikalutamidu w dawce 50 mg dziennie, nad stosowaniem flutamidu w terapii dodanej do leuproreliny (RB = 1,22 [1,02; 1,44]; NNT<sub>24mies.</sub> = 8 [5; 55]).<sup>2</sup>

W podgrupie otrzymującej goserelinę różnice pomiędzy stosowaniem bikalutamidu a flutamidu nie były istotne statystycznie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic po 160 (mediana) tygodniach obserwacji w odniesieniu do ryzyka wystąpienia obiektywnej progresji klinicznej dla porównania dwóch różnych schematów całkowitej blokady androgenowej. Zestawiono skuteczność stosowania agonisty hormonu uwalniającego luteotropinę łącznie z flutamidem, w porównaniu ze stosowaniem agonisty hormonu uwalniającego luteotropinę łącznie z bikalutamidem w dawce 50 mg dziennie (RR = 1,02 [0,93; 1,11]).<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analiza bezpieczeństwa obejmowała przegląd systematyczny badań klinicznych z randomizacją, poszerzony o wyszukiwanie dodatkowych informacji na stronach agencji zajmujących się oceną bezpieczeństwa leków.<sup>1</sup>

Z wyników odnalezionych badań można wnioskować, że stosowanie bikalutamidu w dawce 150 mg dziennie, jako monoterapii neoadjuwantowej przed prostatektomią, w porównaniu do samej prostatektomii, nie ma istotnego statystycznie wpływu na ryzyko wystąpienia ginekomastii z towarzyszącą mastodynią (RR = 5,00 [0,25; 101,31]).<sup>2</sup>

Z wyników odnalezionych badań można również wnioskować, że nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem gosereliny a stosowaniem bikalutamidu w dawce 150 mg dziennie, jako terapii adjuwantowej po czujnym wyczekiwaniu, w odniesieniu do wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR = 0,33 [0,04; 2,95]. Stosowanie bikalutamidu w dawce 150 mg dziennie w terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu, w porównaniu do samej terapii podstawowej związane było: ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 1,10 [1,08; 1,11]; NNH<sub>9,7lat</sub> = 11 [10; 13]); ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR = 2,93 [2,64; 3,25]; NNH<sub>9,7lat</sub> = 5 [4; 5]); oraz ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia ginekomastii (RR = 8,30 [7,47; 9,22]; NNH<sub>7,1lat</sub> = 1,65 [1,61; 1,70]). Uzyskane wyniki wskazują na bardzo silną zależność pomiędzy stosowaniem bikalutamidu a wystąpieniem ginekomastii.<sup>2</sup>

Ocenę jakości życia, związaną ze stosowaniem bikalutamidu w dawce 150 mg dziennie w terapii adjuwantowej wczesnego RGK przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz GRISS (*Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction*), dotyczący satysfakcji seksualnej. Odnotowano niewielkie różnice pomiędzy stosowaniem bikalutamidu w dawce 150 mg

dziennie, jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu, w porównaniu do samej terapii. Wykazano jednak znamienne statystycznie zmniejszenie sprawności seksualnej oceniane po 48 tygodniach. Weryfikowano utrzymanie minimalnej częstości kontaktów seksualnych (64% vs 78%; RB = 0,81 [0,75; 0,87]; NNH= 6 [5; 10]), utrzymania dotychczasowej częstości kontaktów seksualnych (32% vs 48%; RB = 0,66 [0,57; 0,76]; NNH = 6 [4; 9]), zachowania minimalnych funkcji seksualnych (75% vs 85%; RB = 0,88 [0,83; 0,93]; NNH= 10 [6; 18]), zachowania dotychczasowych funkcji seksualnych (35% vs 53%; RB = 0,65 [0,57; 0,74]; NNH= 5[4;7]).<sup>2</sup> Na podstawie odnalezionych badań można również stwierdzić, iż podawanie bikalutamidu w dawce 150 mg dziennie, przez okres 12 miesięcy, w monoterapii zaawansowanego RGK w porównaniu ze stosowaniem leuproreliny, wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia uderzeń gorąca (RR = 0,08 [0,02; 0,32]; NNT= 1,1 [1,0; 1,3]), i istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka wystąpienia impotencji (RR = 0,50 [0,30; 0,83]; NNT<sub>12mies.</sub> = 3 [2; 7]).<sup>2</sup>

Wykazano, iż mężczyźni stosujący całkowitą deprywację androgenów w porównaniu z chorymi nie poddanymi hormonoterapii mają znamienne statystycznie większe ryzyko wystąpienia złamań kości ogółem (RR = 1,23 [1,10; 1,38]), oraz złamań kręgow (RR = 1,39 [1,20; 1,60]). Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych również występują u pacjentów stosujących całkowitą deprywację androgenów istotnie statystycznie częściej niż w populacji nie otrzymującej takiego leczenia (RR = 1,17 [1,07; 1,29]). Na podstawie wyników jednego badania autorzy wnioskuje, iż ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych uzależnione jest od długości leczenia hormonalnego i wydaje się być wyższe w przypadku stosowania terapii krótkoterminowej (< 12 miesięcy), w porównaniu z leczeniem długoterminowym, tj. > 12 miesięcy (HR = 1,37 [1,29; 1,46]).<sup>2</sup>

W bazie EMA odnaleziono informację ze spotkania Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, z czerwca 2006 roku, o rozpoczęciu procedury sprawdzającej (*referral procedure*), dla preparatów zawierających bikalutamid. Powodem takiej decyzji były doniesienia o skuteczności i działaniach niepożądanych, związane ze stosowaniem produktu Casodex 150 mg w leczeniu wczesnego raka gruczołu krokowego. Głównym działaniem niepożądanym, z powodu którego wszczęto weryfikację, było występowanie problemów kardiologicznych u chorych stosujących ten preparat. 24 maja 2007 roku opublikowano wyniki procesu, w których komisja stwierdziła, że korzyści wynikające ze stosowania preparatu u chorych na raka gruczołu krokowego w fazie miejscowo zaawansowanej, znacząco przewyższają ryzyko i potencjalne działania niepożądane związane z jego stosowaniem. Podobne decyzje podjęto dla generycznego leku o nazwie Bicalutamide Ingers 150 mg. Równocześnie stwierdzono, że nie jest możliwe wykluczenie związku pomiędzy stosowaniem bikalutamidu a występowaniem u pacjentów niewydolności serca. Uznano także, że konieczne są dalsze badania nad jego wpływem na chorobowość i śmiertelność związaną z układem sercowo-naczyniowym. W bazie MedWatch prowadzonej przez FDA odnaleziono informacje o działaniach niepożądanych, wymienianych w ulotce produktu leczniczego Casodex (zawierającego bikalutamid), zaakceptowanej przez FDA. W 2009 roku dodano do niej informację o możliwości występowania zaburzeń tolerancji glukozy, natomiast w 2010 roku ulotkę uzupełniono o możliwe wystąpienie zgonu lub hospitalizacji z powodu ciężkiej niewydolności wątroby u osób stosujących ten preparat.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Populację docelową stanowią pacjenci z rakiem gruczołu krokowego (RGK), w różnym stopniu zaawansowania choroby nowotworowej, kwalifikujący się do leczenia hormonalnego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono jednak całkowite koszty analizowanych leków w celu porównania rzeczywistych kosztów

ponoszonych na dane substancje. Założenie to nie powinno prowadzić do zmian jakościowych w wynikach analizy ze względu na znikomy udział pacjentów w odpłatności za te leki. W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (ze względu na fakt, że średni wiek zachorowania pacjentów z RGK wynosi około 70 lat, w analizie ograniczono horyzont czasowy do 30 lat). W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne porównywanych interwencji: przeżycie całkowite, czas do progresji choroby oraz występowanie działań niepożądanych. W celu określenia efektywności analizowanych interwencji, ich bezpieczeństwa oraz użyteczności stanów zdrowia oparto się na danych z publikacji włączonych do przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. Sposób postępowania z pacjentami w trakcie terapii, zasady podawania leków, monitorowania terapii i leczenia działań niepożądanych ustalono na podstawie zapisów wytycznych postępowania w przypadku leczenia RGK oraz na podstawie opinii ekspertów z dziedziny onkologii. Dla celów niniejszej analizy skorzystano ponadto z polskiego zestawu norm użyteczności, uzyskanego za pomocą metody handlowania czasem.<sup>3</sup>

Ze względu na fakt, iż poszczególne cząsteczki stosowane są u różnych pacjentów (wiek, zaawansowanie choroby), w różnych wskazaniach (terapia neoadjuwantowa, adjuwantowa), jako monoterapia lub schematy leczenia, jednoznaczne oszacowanie stosunku *cost per qaly* związanego ze stosowaniem konkretnej substancji jest utrudnione.<sup>3</sup>

Wyniki analizy wskazują, iż stosowanie prostatektomii wraz z bikalutamidem (jako terapii adjuwantowej), jest interwencją zdominowaną przez prostatektomię, niezależnie od interwencji stosowanej w drugiej linii leczenia. Schemat leczenia radioterapia łącznie z gosereliną lub flutamidem łącznie z bikalutamidem, w którym analog LHRH podawany jest przez 36 miesięcy dominuje nad schematem radioterapia łącznie z gosereliną lub tryptoreliną łącznie z bikalutamidem i z flutamidem, w którym analog LHRH podawany jest przez 6 miesięcy. Wyniki analizy nie zależą od rodzaju stosowanego analogu LHRH, rodzaju antyandrogeny ani od interwencji stosowanych w drugiej linii leczenia.<sup>3</sup>

Jednocześnie zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej schemat: radioterapia łącznie z gosereliną lub tryptoreliną łącznie z bikalutamidem lub flutamidem, jako terapią adjuwantową, w którym analog LHRH podawany jest przez 36 miesięcy, dominuje nad schematem: radioterapia łącznie z gosereliną lub tryptoreliną łącznie z bikalutamidem lub flutamidem, w którym analog LHRH podawany jest przez 6 miesięcy. Wyniki analizy nie zależą od rodzaju stosowanego analogu LHRH, rodzaju antyandrogeny ani od interwencji stosowanych w drugiej linii leczenia.<sup>3</sup>

Ponadto wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż stosowanie:

- bikalutamidu w monoterapii jest zdominowane przez podawanie gosereliny w monoterapii;
- leuproreliny łącznie z bikalutamidem, jako całkowitej blokady androgenowej jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania gosereliny łącznie z bikalutamidem. Niewielkie różnice w efektach klinicznych nakazują ostrożność w wyciąganiu wniosków o opłacalności interwencji;
- gosereliny łącznie z bikalutamidem, jako całkowitej blokady androgenowej jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania gosereliny łącznie z flutamidem. Wyniki analizy ekonomicznej przy założeniu, że ryzyko wystąpienia zgonu i/lub progresji jest identyczne dla obu interwencji wskazują na to, iż leczenie pacjentów z wykorzystaniem gosereliny łącznie z flutamidem generuje mniejsze koszty w porównaniu ze stosowaniem gosereliny łącznie z bikalutamidem;



- gosereliny łącznie z bikalutamidem, jako całkowitej blokady androgenowej jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania leuproreliny łącznie z flutamidem.
- leuproreliny łącznie z bikalutamidem, jako całkowitej blokady androgenowej jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania gosereliny łącznie z flutamidem;
- leuproreliny łącznie z bikalutamidem, jako całkowitej blokady androgenowej jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania leuproreliny łącznie z flutamidem.

### **Wpływ na budżet płatnika**

W wyniku zmiany dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną bikalutamidum”, poprzez jego przeniesienie z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na listę leków refundowanych wydawanych za odpłatnością 50%, prognozuje się wydatki płatnika publicznego w 2011 roku (dwa ostatnie kwartały roku), na poziomie około 240 tys. zł, w 2012 roku na poziomie około 507 tys. zł oraz w 2013 roku na poziomie około 528 tys. zł.<sup>4</sup>

### **Wskazanie poziomu akceptowalnego kosztu określonej technologii z uwzględnieniem wytycznych oceny technologii medycznych oraz poziomu zamożności w Polsce (3xPKB/QALY)**

Substancja lecznicza bikalutamid może być stosowana w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Schorzenie to ma różny przebieg, zaś substancja lecznicza może być stosowana w różnorodny sposób, zależnie od przyjętego schematu, rokowania i innych, indywidualnych czynników.

Stosowanie tej samej dawki u dwóch różnych pacjentów umożliwi uzyskania odmiennych stanów zdrowia, o różnej użyteczności. Z tego względu nie można jednoznacznie określić akceptowalnego kosztu tej substancji.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono pojedyncze informacje dotyczące finansowania preparatów zawierających substancję czynną bikalutamid.<sup>2,3,4</sup>

W Republice Słowackiej produkty lecznicze zawierające substancję czynną bikalutamid są refundowane, przy różnym stopniu współpłacenia przez pacjenta.

W Republice Czeskiej produkty lecznicze zawierające substancję czynną bikalutamid są częściowo refundowane przez płatnika publicznego.

W Wielkiej Brytanii, zgodnie z informacją uzyskaną ze strony internetowej [http://www.ppa.org.uk/edt/April\\_2011/mindex.htm](http://www.ppa.org.uk/edt/April_2011/mindex.htm), bikalutamid znajduje się na listach refundacyjnych.

Brak jest danych na temat rekomendacji wydanych przez Scottish Medicines Consortium.

W Australii preparaty bikalutamidu są finansowane przy częściowym współpłaceniu przez pacjenta. Informacje pochodzą ze strony Pharmaceutical Benefits Scheme.

Preparaty bikalutamidu są refundowane w Królestwie Danii.

Strona nowozelandzkiego Pharmaceutical Management Agency podaje informacje, że preparaty bicalutamidu są w pełni refundowane w Nowej Zelandii.

Serwis internetowy [www.DrugCoverage.ca](http://www.DrugCoverage.ca), dotyczący refundacji leków w Kanadzie, nie udostępniał informacji na temat statusu refundacyjnego preparatów bicalutamidu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 stycznia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-193/GB/10), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną bicalutamidum”, na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 14/2011 z dnia 21 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną bicalutamidum”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 14/2011 z dnia 21 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną bicalutamidum”.
2. Analiza kliniczna: Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne: bicalutamidum, flutamidum, goserelinum, leuprorelinum, tryptorelinum. Przegląd systematyczny.
3. Analiza ekonomiczna. Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne: bicalutamidum, flutamidum, goserelinum, leuprorelinum, tryptorelinum.
4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających następujące substancje czynne: bicalutamidum, flutamidum, goserelinum, leuprorelinum, tryptorelinum.