



## Rekomendacja nr 10/2011

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 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego goserelinum (Zoladex® oraz Zoladex LA)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego goserelinum (Zoladex® oraz Zoladex LA)”.

### Uzasadnienie rekomendacji

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

Substancja czynna goserelinum, w analizowanym wskazaniu cechuje się akceptowalną skutecznością i profilem bezpieczeństwa. Ze względu na jej szerokie zastosowanie nie powinno się zmieniać sposobu finansowania oraz ograniczać dostępności dla pacjenta.

### 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 rozsiały 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 obecność komórek nowotworowych w biopsacie 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 opcję 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 (kastacja chirurgiczna lub farmakologiczna powodująca zaprzestanie produkcji testosteronu przez jądra); terapię addycyjną (przy wykorzystaniu hormonów o przeciwstawnym działaniu - w przypadku RGK są to estrogeny); terapię kompetycyjną (za pomocą antagonistów hormonów, np. przy zastosowaniu antyandrogenów).<sup>2</sup>

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>

Kastacja chirurgiczna (orchiektomia) jest wciąż uważana za złoty standard terapii deprivacji 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**

Goserelina jest syntetycznym analogiem gonadoliberyny. Początkowo, jej stosowanie powoduje przejściowy wzrost stężenia testosteronu u mężczyzn i estradiolu u kobiet (jako efekt przejściowego pobudzenia przysadki do wydzielania gonadoliberyn), jednak długotrwałe podawanie leku hamuje wydzielanie hormonów przysadkowych (LH, FSHA), co

w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia stężenia hormonów płciowych w surowicy. Działanie gosereliny ustaje po zaprzestaniu leczenia.<sup>2</sup>

Wskazaniem do stosowania gosereliny jest leczenie hormonozależnego RGK u mężczyzn, leczenie raka sutka u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne, leczenie endometriozy, ścieńczenia endometrium, włókniaków macicy oraz przygotowanie do superowulacji w rozrodzie wspomaganym.<sup>2</sup>

Preparat ma formę implantu podskórnego. W RGK lek podaje się podskórnym w przednią ścianę brzucha co 4 tygodnie (Zoladex 3,6 mg) lub co 12 tygodni (Zoladex 10,8 mg).<sup>2</sup>

Goserelina (Zoladex i Zoladex LA) jest dostępna w Polsce w lecznictwie otwartym (Rp).

### **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 (bicalutamidum, 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>

Spośród 4 odnalezionych badań porównujących stosowanie gosereliny łącznie z flutamidem w porównaniu z brakiem leczenia w terapii neoadjuwantowej zaawansowanego raka gruczołu krokowego, w trzech nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka zgonu, natomiast w jednym stwierdzono przewagę stosowania gosereliny łącznie z flutamidem przed i w trakcie radioterapii (RR = 0,84 [0,71; 0,99]; NNT<sub>6,7lat</sub> = 11 [6; 109]).<sup>2</sup>

W kumulacji wyników 4 badań wykazano, że stosowanie całkowitej blokady androgenowej z wykorzystaniem schematu leczenia goserelina łącznie z flutamidem, jako neoadjuwantu, w porównaniu do samego leczenia podstawowego, wpływa na zmniejszenie ryzyka zgonu (RR = 0,86 [0,75; 0,99]; NNT<sub>4-8lat</sub> = 26 [14; 541]). Z analizy w podgrupach można wywnioskować, że korzystny wpływ terapii neoadjuwantowej uwidacznia się wówczas, gdy stosowana jest ona przed radioterapią (RR = 0,83 [0,72; 0,96]); NNT<sub>5,9-6,7lat</sub> = 16 [9; 72]), podczas, gdy stosowanie neoadjuwantu przed prostatektomią nie wpływa w sposób istotny statystycznie na zmniejszenie ryzyka zgonu.<sup>2</sup>

W jednym z odnalezionych badań dotyczących zaawansowanego raka gruczołu krokowego wykonano analizę ze względu na okres obserwacji. W krótszym okresie obserwacji (6,7 lat) stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść stosowania gosereliny łącznie z flutamidem (RR = 0,84 [0,71; 0,99]; NNT<sub>6,7lat</sub> = 11 [6; 213]), natomiast w dłuższym okresie obserwacji (11,9–13,2 lat) różnice były nieistotne statystycznie. Stosowanie terapii neoadjuwantowej w schemacie goserelina łącznie z flutamidem przed radioterapią związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu, podczas gdy dla stosowania tej samej terapii przed prostatektomią nie uzyskano znamienych statystycznie różnic.<sup>2</sup>

Odnalezione badania wskazują również, iż stosowanie schematu goserelina łącznie z flutamidem w terapii neoadjuwantowej poprzedzającej radioterapię w porównaniu do samej radioterapii, u pacjentów ze wczesnym rakiem gruczołu krokowego, związane było z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od choroby, zarówno w ramieniu

otrzymującym terapię hormonalną przez 3 miesiące (HR = 0,65; [0,52; 0,80], NNT<sub>5lat</sub> = 6 [4; 12]), jak również w ramieniu leczonym przez 6 miesięcy (HR = 0,56 [0,45; 0,69], NNT<sub>5lat</sub> = 6 [4; 9]). W innym badaniu wykazano z kolei, że 4-miesięczna terapia neoadjuwantowa schematem goserelina łącznie z flutamidem przyczynia się do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów przeżywających 5 lat bez objawów choroby (RB = 1,43 [1,14; 1,79]; NNT<sub>5lat</sub> = 7 [5; 18]). Ilościowa kumulacja wyników obu badań wskazuje, że stosowanie całkowitej blokady androgenowej z wykorzystaniem schematu goserelina łącznie z flutamidem, jako terapii neoadjuwantowej dodanej do radioterapii, w porównaniu do stosowania samej radioterapii istotnie statystycznie zwiększa 5-letnie przeżycie wolne od choroby (RB = 1,52 [1,31; 1,76], NNT<sub>5lat</sub> = 6 [5; 9]). Wyniki dotyczą wczesnego raka gruczołu krokowego.<sup>2</sup>

Spośród 2 odnalezionych badań, w jednym wykazano istotny statystycznie wpływ stosowania schematu leczenia goserelina łącznie z flutamidem, jako neoadjuwantu, przed i w trakcie radioterapii w porównaniu do samej radioterapii na zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia wczesnego raka gruczołu krokowego (RR = 0,72 [0,60; 0,85]; NNT<sub>6,7lat</sub> = 6 [4; 12]).<sup>2</sup>

Ponadto, u pacjentów z wczesnym rakiem gruczołu krokowego, stosowanie przez 3 miesiące gosereliny łącznie z flutamidem w terapii neoadjuwantowej przed prostatektomią, w porównaniu do samej prostatektomii przyczyniało się do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego (RB = 2,19 [1,21; 3,94]; NNT<sub>3mies</sub> = 12 [7; 44]).<sup>2</sup>

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej (goserelina łącznie z flutamidem), jako neoadjuwantu przed prostatektomią, w porównaniu do samej prostatektomii, istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia dodatknych marginesów chirurgicznych (RR = 0,54 [0,42; 0,70]; NNT<sub>3mies.</sub> = 5 [4; 8]).<sup>2</sup>

Odnalezione badania wskazują również, że stosowanie gosereliny lub tryptoreliny w terapii adjuwantowej po radioterapii wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu w 6,4-letnim okresie obserwacji pacjentów z ograniczonym rakiem gruczołu krokowego (RR = 0,74 [0,59; 0,93]; NNT = 14 [8; 54]).<sup>2</sup> Stosowanie gosereliny po radioterapii przez 36 miesięcy u pacjentów nie leczonych uprzednio hormonalnie (tj. w ramach neoadjuwantu), przyczyniało się także do zwiększenia odsetka 5-letnich przeżyć całkowitych (RB = 1,28 [1,13; 1,46]; NNT = 6 [4; 12]). Analiza czasu do zgonu, przeprowadzona przez autorów badania po 66 miesiącach (mediana), wskazuje również na przewagę grupy adjuwantu (HR = 0,51 [0,36; 0,73]). Ponadto, stosowanie gosereliny po radioterapii w analogicznej subpopulacji (tj. nie leczonej hormonalnie), prowadziło również do zwiększenia odsetka 5-letnich przeżyć całkowitych, aczkolwiek różnica znajduje się na granicy istotności statystycznej (RR = 1,07 [0,99; 1,16]). Analiza przeżycia, przeprowadzona przez autorów badania po 7,6 latach obserwacji (mediana), wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy adjuwantu (p = 0,002). Wyniki dotyczą hormonoterapii adjuwantowej wczesnego raka gruczołu krokowego.<sup>2</sup>

Stosowanie gosereliny, jako terapii adjuwantowej do leczenia podstawowego (radioterapia), w porównaniu do samej radioterapii, oceniono w dwóch próbach klinicznych. W pierwszym badaniu, dotyczącym pacjentów nie leczonych hormonalnie w ramach neoadjuwantu, zaobserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji klinicznej w grupie gosereliny w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 0,30 [0,21; 0,44]; NNT<sub>66mies.</sub> = 4 [3; 5]). W drugim badaniu, dotyczącym populacji leczonej hormonoterapią w ramach neoadjuwantu zaobserwowano znamienne statystycznie redukcję ryzyka progresji biochemicznej w grupie gosereliny w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 0,75 [0,69; 0,82]; NNT<sub>10lat</sub> = 6 [5; 9]).<sup>2</sup>

Wykazano, iż stosowanie gosereliny lub tryptoreliny, jako adjuwantu po leczeniu podstawowym, przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia klinicznej progresji choroby u pacjentów z wczesnym rakiem gruczołu krokowego (RR = 0,50 [0,37; 0,66]; NNT<sub>6,4lat</sub> = 9 [6; 14]), oraz z istotnym statystycznie wzrostem odsetka 5-letnich przeżyć wolnych od progresji (RB = 1,70 [1,43;2,01]; NNT = 4[3;5]). Analiza danych po okresie obserwacji 5,5 roku (mediana), wskazuje na istotną statystycznie przewagę gosereliny odnośnie czasu do progresji (HR = 0,42 [0,28; 0,64]).<sup>2</sup>

Wykazano również, iż stosowanie gosereliny u pacjentów z wczesnym rakiem gruczołu krokowego w ramach terapii adjuwantowej związane jest z wydłużeniem czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (6,6 vs 4,4 lat; p < 0,001). Hazard względny dla wystąpienia niepowodzenia leczenia wskazuje również na przewagę grupy adjuwantu (HR = 0,17 [0,11; 0,48]).<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.

Jakość życia raportowano w 1 badaniu z randomizacją, oceniającym skuteczność terapii neoadjuwantowej stosowanej przed leczeniem podstawowym, którym była radioterapia. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano całkowitą blokadę androgenową (czyli stosowano goserelinę łącznie z flutamidem). W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionej pracy wynosił od 3 do 6 miesięcy.<sup>2</sup>

Oceniano objawy jelitowe i moczowe oraz funkcje seksualne za pomocą kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. Wykazano, że po zakończeniu radioterapii objawy jelitowe i moczowe były podobne w obu badanych grupach, oraz że zastosowanie terapii neoadjuwantowej gosereliną łącznie z flutamidem przed radioterapią ma bardzo ograniczony wpływ na ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych. Przed randomizacją 37,5% pacjentów w grupie kontrolnej, 33,3% pacjentów zrandomizowanych do 3-miesięcznej terapii neoadjuwantowej oraz 36% pacjentów zrandomizowanych do 6-miesięcznej terapii neoadjuwantowej było aktywnych seksualnie. Po zakończeniu radioterapii 18,6% pacjentów w grupie kontrolnej, 3% pacjentów otrzymujących 3-miesięczną terapię neoadjuwantową oraz 2,6% pacjentów otrzymujących 6-miesięczną terapię neoadjuwantową było aktywnych seksualnie, natomiast po roku od zakończenia radioterapii aktywność seksualna była podobna we wszystkich 3 grupach.<sup>2</sup>

Skumulowane wyniki 2 odnalezionych badań wskazują, że u pacjentów z wczesnym rakiem gruczołu krokowego, nie leczonych z wykorzystaniem terapii hormonalnej w ramach neoadjuwantu, stosowanie gosereliny po radioterapii wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu w okresie obserwacji wynoszącą około 5,5 roku (RR = 0,74 [0,61; 0,88]; NNT = 13 [8; 31]). Wykazano również istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w grupie stosującej goserelinę po 45 miesiącach obserwacji (RR = 0,61 [0,42; 0,88]); NNT = 10 [6; 34]).<sup>2</sup>

Ponadto, stosowanie gosereliny, jako terapii adjuwantowej po radioterapii, związane było z wycofaniem z badania z powodu zaistnienia działań niepożądanych u 5% pacjentów. Nie obliczano parametrów względnych i bezwzględnych z uwagi na brak danych dla grupy kontrolnej.<sup>2</sup>

Stosowanie gosereliny, jako terapii adjuwantowej po radioterapii, w porównaniu do samej radioterapii, wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia ciężkiego nietrzymania moczu (RR = 1,82 [1,23; 2,68]; NNH<sub>45mies.</sub> = 7 [4; 20]).<sup>2</sup>

Wykazano, iż mężczyźni stosujący całkowitą deprivację 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 deprivację androgenów istotnie statystycznie częściej niż w populacji nie otrzymującej takiego leczenia (RR = 1,17 [1,07; 1,29]). Na podstawie wyników jednego badania autorzy wnioskują, 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 MedWatch prowadzonej przez FDA odnaleziono informacje o zmianach w ulotkach zaakceptowanych przez FDA. Zmieniono ostrzeżenie o możliwym wystąpieniu hiperglikemii u chorych stosujących goserelinę. Zmiany w ulotkach dotyczyły też uwzględnienia działań niepożądanych takich, jak rzadkie przypadki guzów przysadki, zaburzenia tolerancji glukozy oraz zaburzenia psychiatryczne.<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>

Niewielkie różnice w kosztach oraz przeciwstawne wyniki kliniczne pomiędzy stosowaniem prostatektomii, w porównaniu ze stosowaniem prostatektomii łącznie z gosereliną i flutamidem (jako leczenie neoadjuwantowe), nie pozwalają na określenie, która z porównywanych terapii jest bardziej opłacalna.<sup>3</sup>



Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, iż niezależnie od interwencji stosowanej w drugiej linii leczenia, hormonoterapia neoadjuwantowa skojarzona z leczeniem radykalnym jest droższa od leczenia radykalnego.

Niewielkie różnice w kosztach oraz przeciwstawne wyniki kliniczne pomiędzy porównywanymi schematami leczenia nie pozwalają na określenie, która z porównywanych terapii jest bardziej opłacalna: stosowanie radioterapii, czy radioterapii łącznie z gosereliną oraz flutamidem (jako terapii neoadjuwantowej). Należy zwrócić uwagę, że im dłuższy okres hormonoterapii tym większe prawdopodobieństwo opłacalności schematu z leczeniem neoadjuwantowym. Zarówno dla 4- jak i 6-miesięcznego okresu hormonoterapii neoadjuwantowej wykazano istotne różnice na korzyść leczenia skojarzonego.<sup>3</sup>

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla 3-miesięcznego okresu hormonoterapii wskazują, iż jest ona droższa od leczenia radykalnego.<sup>3</sup>

Ponadto, wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż stosowanie:<sup>3</sup>

- prostatektomii łącznie ze stosowaniem gosereliny dominuje lub jest opłacalne w porównaniu do samej prostatektomii, w zależności od interwencji stosowanej w drugiej linii leczenia;
- radioterapii łącznie ze stosowaniem gosereliny łącznie z flutamidem dominuje nad stosowaniem samej radioterapii, niezależnie od interwencji stosowanej w drugiej linii leczenia;
- radioterapii łącznie ze stosowaniem gosereliny dominuje lub jest terapią opłacalną w porównaniu do radioterapii, niezależnie od interwencji stosowanej w drugiej linii leczenia;
- schematu: radioterapia łącznie z gosereliną lub tryptoreliną oraz łącznie z bikalutamidem lub flutamidem (w którym analog LHRH podawany jest przez 36 miesięcy) dominuje nad schematem radioterapia stosowana łącznie z gosereliną lub tryptoreliną oraz łącznie z bikalutamidem lub flutamidem (w którym analog LHRH podawany jest przez 6 miesięcy). Wyniki analizy nie zależą od rodzaju stosowanego analogu LHRH, rodzaju antyandrogenu ani od interwencji stosowanych w drugiej linii leczenia;
- bikalutamidu jest zdominowane przez stosowanie gosereliny;
- leuproreliny łącznie z bikalutamidem 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 jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania leuproreliny łącznie z flutamidem;
- leuproreliny łącznie z bikalutamidem jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania gosereliny łącznie z flutamidem;
- gosereliny łącznie z flutamidem jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania leuproreliny łącznie z flutamidem (niewielkie różnice w efektach klinicznych nakazują ostrożność w wyciąganiu wniosków o opłacalności interwencji).

### **Wpływ na budżet płatnika**

W wyniku utrzymania dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych gosereliny (Zoladex®) oraz (Zoladex LA®)”, prognozuje się wydatki

płatnika publicznego w 2011 roku (dwa ostatnie kwartały roku) na poziomie około 20,5 mln zł, w 2012 roku na poziomie około 33 mln zł oraz w 2013 roku na poziomie około 24 mln 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 goserelina 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 umożliwia uzyskanie 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 substancje czynną goserelinum<sup>2,3,4</sup>.

W Republice Słowackiej preparaty zawierające substancję czynną goserelinę są refundowane, przy różnym stopniu współpłacenia przez pacjenta.

Nie udało się uzyskać informacji na temat statusu refundacji produktów leczniczych zawierających goserelinę w Republice Czeskiej. Brak jest danych na temat rekomendacji wydanych przez Scottish Medicines Consortium.

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

Preparaty gosereliny są refundowane w Królestwie Danii.

Strona nowozelandzkiego Pharmaceutical Management Agency podaje informacje, że preparaty gosereliny w leczeniu raka stercza 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 gosereliny.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29 stycznia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-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 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego goserelinum (Zoladex® oraz Zoladex LA)”, 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 18/2011 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 produktu leczniczego goserelinum (Zoladex® oraz Zoladex® LA)”.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 18/2011 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 produktu leczniczego goserelinum (Zoladex® oraz Zoladex® LA)”.
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.