



**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)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego goserelinum (Zoladex® oraz Zoladex LA)”.

**Uzasadnienie stanowiska**

Przyjmując powyższe stanowisko Rada Konsultacyjna miała na uwadze udokumentowane korzyści kliniczne ze stosowania gosereliny w leczeniu raka gruczołu krokowego (RGK), wykazane możliwości opłacalnego stosowania gosereliny 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)<sup>1</sup>, analizy ekonomicznej<sup>2</sup> i analizy wpływu na system ochrony zdrowia<sup>3</sup>, 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 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*)<sup>1</sup>:



- 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. klasyfikacją<sup>1</sup>.

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 estrogenów<sup>1</sup>.

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 RGK<sup>1</sup>.

### **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<sup>1,4</sup>.

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 androgenów<sup>1</sup>.

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 referencyjną<sup>1</sup>.

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 jąder<sup>5</sup>. 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 powinno się podawać w skojarzeniu z AA. Wśród leków blokujących receptor androgenowy wyróżnia się preparaty steroidowe (octan cyproteronu) i niesteroidowe (flutamid i bikalutamid). 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)<sup>6</sup>. 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 mięśni<sup>1</sup>.

W leczeniu raka hormonoopornego stosuje się też chemioterapię i radioterapię przerzutów do kości<sup>4</sup>.

### **Proponowana terapia**

Oceniane świadczenie gwarantowane należy do wyżej opisanych metod hormonoterapii, stosowanych standardowo w leczeniu RGK. Goserelina jest syntetycznym analogiem LHRH (kod ATC: L02AE03). Stosowanie u mężczyzn początkowo powoduje przejściowy wzrost stężenia testosteronu i dihydrotestosteronu, z następnym zahamowaniem wydzielania hormonów przysadkowych (LH, FSHA), co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia stężenia hormonów płciowych w surowicy. Działanie gosereliny ustaje po zaprzestaniu leczenia. W Polsce dopuszczono do obrotu 2 produkty lecznicze zawierające substancję czynną *goserelinum*, Zoladex 3,6 mg (podanie podskórne co 4 tygodnie) i Zoladex 10,8 mg (podanie podskórne co 12 tygodni), do stosowania w hormonozależnym RGK<sup>7,8</sup>. Oba preparaty znajdują się w wykazie leków refundowanych<sup>1</sup>.

### **Efektywność kliniczna**

Efektywność kliniczną gosereliny w leczeniu RGK wczesnego (jako adiuwant lub neoadiuwant) i zaawansowanego (w monoterapii lub CAB) analizowano poprzez przeprowadzenie przeglądu systematycznego badań klinicznych z randomizacją<sup>1</sup>.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu stwierdzono, że u pacjentów z wczesnym RGK monoterapia gosereliną w ramach leczenia neoadiuwantowego przed prostatektomią jest interwencją o nieudowodnionej skuteczności. W badaniu włączonym do analizy nie wykazano istotnego statystycznie wpływu gosereliny na zmniejszenie ryzyka dodatkich marginesów chirurgicznych (obecność komórek nowotworowych w linii cięcia), zajęcia węzłów chłonnych, jak również pęcherzyków nasiennych. W badaniu nie oceniano długoterminowych efektów stosowania

gosereliny. Terapia skojarzona gosereliną z flutamidem stosowana przed prostatektomią pozwala zmniejszyć stopień zaawansowania RGK, poprawia bezpośrednio efekty zabiegu, natomiast wpływ na przeżycie całkowite oraz przeżycie związane z RGK nie został udowodniony. Stosowanie gosereliny w skojarzeniu z bikalutamidem (50 mg) przed prostatektomią zmniejsza stadium zaawansowania RGK oraz poprawia bezpośrednio efekty zabiegu. Nie oceniano natomiast wpływu tej terapii na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, progresja choroby). Z kolei terapia skojarzona gosereliną z flutamidem stosowana przed i/lub w trakcie radioterapii zmniejsza śmiertelność całkowitą oraz śmiertelność z powodu RGK, poprawia przeżycie wolne od progresji, a stosowana przez okres nie krótszy niż 4 miesiące poprawia również przeżycie wolne od przerzutów odległych. Również zastosowanie gosereliny lub orchidektomii po prostatektomii zmniejsza śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK i redukuje ryzyko progresji choroby oraz przerzutów odległych. Terapia gosereliną stosowana po radioterapii (leczenie adiuwantowe) u pacjentów nieleczonych hormonoterapią neoadiuwantową zmniejsza śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK oraz ryzyko progresji, natomiast u pacjentów leczonych uprzednio hormonoterapią neoadiuwantową przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności związanej z RGK i progresji choroby, ale nie wpływa na przeżycie całkowite. Terapia gosereliną lub leuproreliną po radioterapii zmniejsza śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK i redukuje ryzyko progresji biochemicznej. Terapia gosereliną lub tryptoreliną po radioterapii zmniejsza śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK, redukuje ryzyko progresji klinicznej i biochemicznej, jak również ryzyko przerzutów odległych<sup>1</sup>.

Nie ma podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy gosereliną a orchidektomią w zakresie wpływu na śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK oraz progresję choroby w terapii zaawansowanego RGK, jednak u pacjentów leczonych gosereliną częściej występowały bóle związane z nowotworem. W porównaniu z octanem cyproteronu goserelina wydłuża czas do progresji choroby, ale nie wykazano różnic we wpływie na śmiertelność. Porównanie gosereliny z leuproreliną w terapii dodanej do AA (tj. w ramach CAB) nie pozwala na jednoznaczne określenie różnic pomiędzy tymi lekami, aczkolwiek w podgrupie leczonej flutamidem, goserelina wykazywała się korzystniejszym wpływem na śmiertelność ogólną niż leuprorelina<sup>1</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. W większości badań wykazano, że stosowanie leczenia hormonalnego jako adiuwantu związane było z wyższym ryzykiem działań niepożądanych prowadzących do utraty pacjentów z badania. W trakcie stosowania leczenia hormonalnego jako neoadiuwantu 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, działań niepożądanych związanych z układem moczowym oraz pogorszeniem sprawności seksualnej. Nie wykazano natomiast wpływu takiej terapii 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 wnioskowanie<sup>1</sup>.

## Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Opłacalność finansowania gosereliny 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 dożywotnego 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. Za próg opłacalności terapii przyjęto wartość 3xPKB *per capita* za uzyskanie dodatkowego QALY. Wyniki analizy wskazują, że w leczeniu wczesnego RGK stosowanie gosereliny w skojarzeniu z flutamidem przed leczeniem radykalnym (jako neoadiuwant) nie jest skuteczniejsze, ale jest droższe od samego leczenia radykalnego. Natomiast zastosowanie gosereliny z flutamidem w trakcie i po radioterapii (jako adiuwant), przez co najmniej 4 miesiące, jest leczeniem dominującym lub jest opłacalne (w zależności od źródła oszacowania efektu zdrowotnego) w porównaniu z samą radioterapią. Co najmniej 6-miesięczne leczenie gosereliną (w monoterapii lub skojarzeniu z flutamidem) po leczeniu radykalnym (prostatektomia/radioterapia) jest opłacalne lub dominuje nad postępowaniem radykalnym bez leczenia adiuwantowego. Również w populacji chorych z wczesnym RGK strategia polegająca na stosowaniu CAB przez 6 miesięcy po radioterapii, a następnie kontynuacja leczenia gosereliną przez 30 miesięcy dominuje nad 6-miesięczną CAB (bez kontynuacji leczenia gosereliną). W terapii zaawansowanego RGK goserelina jest postępowaniem droższym od orchidektomii (o porównywalnej skuteczności), natomiast dominuje nad stosowaniem octanu cyproteronu, bikalutamidu i leczeniem skojarzonym gosereliną z flutamidem. Wyniki dla porównania terapii skojarzonej gosereliną i flutamidem z orchidektomią są niejednoznaczne, a nie jest opłacalne kojarzenie gosereliny z AA (flutamid lub bikalutamid) w porównaniu do skojarzenia leuproreliny z AA<sup>2</sup>.

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 bikalutamidu 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 lecznictwa szpitalnego)<sup>3</sup>. 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 włączenia produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną do wykazu leków refundowanych, natomiast tryb finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną *goserelinum* 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, Jaszczyczyński J, Łuczyńska E, Sazdikowska 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 Zoladex LA 10,8 mg.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Zoladex 3,6 mg.