

Rekomendacja nr 12/2011

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 produktów leczniczych triptorelinum (Diphereline SR®) oraz triptorelinum (Decapeptyl Depot®)”

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 produktów leczniczych triptorelinum (Diphereline SR®) oraz triptorelinum (Decapeptyl Depot®)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ 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 triptorelinum.

Substancja czynna triptorelinum, 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%.²

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.²

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).²

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 biopsji pobranym od pacjenta.²

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.²

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).²

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.²

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.²

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.²

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.²

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

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.²

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).²

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.²

Kastracja 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.²

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).²

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.²

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.²

Leczenie hormonalne skojarzone umożliwia całkowite zablokowanie dostępu testosteronu do komórek nowotworowych. Stosowane są tutaj dwie opcje²:

- 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.²

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.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Tryptorelina jest syntetycznym analogiem gonadoliberyny. Należy do hormonalnych leków przeciwnowotworowych.²

Podanie leku powoduje początkowo wzmożone wydzielanie gonadotropin (LH, FSH) przez przysadkę, a następnie zwiększenie prognozy jej wrażliwości, co prowadzi do zahamowania

wydzielenia gonadotropin, z następowym zmniejszeniem stężenia hormonów płciowych w surowicy. Działanie ustaje po zaprzestaniu podawania leku.²

Tryptorelina jest wskazana do stosowania u mężczyzn w leczeniu RGK, natomiast u kobiet w leczeniu potwierdzonej laparoskopowo endometriozą, przy braku wskazań do leczenia chirurgicznego.²

W leczeniu RGK tryptorelinę stosuje się w podskórnych wstrzyknięciach początkowo 0,5 mg dziennie przez 7 dni, a następnie w ramach leczenia podtrzymującego 0,1 mg dziennie. Dostępne są również preparaty o przedłużonym uwalnianiu, podawane głęboko domięśniowo co 4 tygodnie (Diphereline S.R. 3,75 mg) lub co 3 miesiące (Diphereline S.R. 11,25 mg).²

W trakcie leczenia tryptoreliną przeciwwskazane jest stosowanie estrogenów. U mężczyzn w przypadku usunięcia jąder w hormononiezależnym raku gruczołu krokowego podawanie tryptoreliny nie powoduje dalszego obniżania poziomu testosteronu.²

Tryptorelina jest dostępna w lecznictwie otwartym (Rp). W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty tryptoreliny: Decapeptyl, Diphereline oraz Gonapeptyl. W wykazie leków refundowanych znajdują się tylko preparaty o przedłużonym uwalnianiu – Decapeptyl Depot oraz Diphereline S.R.²

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.²

Na podstawie jednego z odnalezionych badań dotyczących wczesnego raka stercza można zauważyć, że w 82-miesięcznym okresie obserwacji nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania tryptoreliny, jako terapii neoadjuwantowej przed prostatektomią, w porównaniu do samej prostatektomii, na zmniejszenie ryzyka zgonu, aczkolwiek z uwagi na małą liczebność próby badanie mogło nie posiadać mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy grupami. W tym samym badaniu nie wykazano również istotnego statystycznie wpływu stosowania tryptoreliny na odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od progresji, wpływu na zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów odległych oraz wpływu na przeżycie całkowite po 5 latach. Natomiast tryptorelina stosowana w monoterapii, jako neoadjuwant przed prostatektomią, w porównaniu do samej prostatektomii, istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia dodatnich marginesów chirurgicznych (RR = 0,52 [0,30; 0,91]; NNT_{3mies.} = 5 [3; 23]).²

Ponadto odnalezione badania wskazują, iż stosowanie gosereliny lub tryptoreliny w terapii adjuwantowej wczesnego raka gruczołu krokowego po uprzedniej radioterapii wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu w 6,4-letnim okresie obserwacji (RR = 0,74 [0,59; 0,93]; NNT = 14 [8;54]), oraz istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia klinicznej progresji choroby (RR = 0,50 [0,37; 0,66]; NNT_{6,4lat} = 9 [6; 14]).²

Stosowanie gosereliny lub tryptoreliny, jako terapii adjuwantowej wczesnego raka gruczołu krokowego, po uprzedniej radioterapii, w porównaniu do samej terapii podstawowej,

więzało się z istotną statystycznie różnicą w odsetku 5-letnich przeżyć wolnych od progresji (RB = 1,17 [1,09; 1,27]; NNT = 9 [6; 16]). Analiza przeprowadzona przez autorów badania po okresie obserwacji, którego mediana wynosi 6,4 lat, również wskazuje na istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (HR = 1,77 [1,4; 2,24]). Stosowanie wspomnianej terapii adjuwantowej we wczesnym raku stercza, po uprzedniej radioterapii, w porównaniu do samej radioterapii, związane było z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od przerzutów odległych (HR = 0,49 [0,35; 0,70]; NNT_{5 lat} = 12 [9; 22]).²

Stosowanie gosereliny lub tryptoreliny, jako terapii adjuwantowej po radioterapii wczesnego raka stercza, wiązało się z wycofaniem z badania z powodu braku skuteczności 3% pacjentów. Nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów w grupie kontrolnej, co uniemożliwia przeprowadzenie analizy statystycznej.²

Jednocześnie, w jednym z badań po 9 miesiącach leczenia zaawansowanego raka stercza odsetek zgonów w ramieniu tryptoreliny był niższy niż w ramieniu leuproreliny (4% w porównaniu z 10%), przy czym różnica między grupami dla parametru względnego nie osiągnęła znamienności statystycznej, natomiast wartość parametru bezwzględnego wskazuje na przewagę tryptoreliny (NNT_{9mies} = 17 [9; 844]).²

Bezpieczeństwo stosowania

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

Dla porównania stosowania gosereliny lub tryptoreliny z brakiem leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, w odniesieniu do całkowitej oceny jakości życia w skali EORTC QLQ-C30 (kwestionariusz *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, dedykowany pacjentom z chorobą nowotworową). Pomimo tego, stosowanie gosereliny lub tryptoreliny wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca ($p < 0,001$), osłabienia funkcji seksualnych ($p < 0,001$), osłabienia zainteresowania seksem ($p < 0,001$), bezsenności ($p = 0,006$), a także powiększenia gruczołów sutkowych ($p = 0,009$).²

Wykazano również, iż stosowanie gosereliny lub tryptoreliny, jako terapii adjuwantowej po radioterapii, w porównaniu do samej radioterapii we wczesnym raku stercza, wiązało się ze znamiennym statystycznie wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu zaistnienia działań niepożądanych (RR = 46,61 [2,84; 765,27]; NNH_{6,4lat} = 21 [15; 35]).²

W odnalezionych badaniach 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]).²

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.³

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.³

Wyniki analizy uzyskane na podstawie jednego źródła danych wskazują, iż stosowanie prostatektomii łącznie z tryptoreliną (jako terapii neoadjuwantowej), jest terapią zdominowaną przez samo stosowanie prostatektomii, niezależnie od interwencji stosowanej w drugiej linii leczenia.³

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.³

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż stosowanie schematu radioterapia łącznie z gosereliną lub tryptoreliną oraz bikalutamidem lub flutamidem, w którym analog LHRH podawany jest przez 36 miesięcy dominuje nad stosowaniem schematu radioterapia łącznie z gosereliną lub tryptoreliną oraz 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.³

Wpływ na budżet płatnika

W wyniku utrzymania dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych tryptoreliny (Diphereline SR® oraz Decaptyl Depot®)”, 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 37 mln zł oraz w 2013 roku na poziomie około 34 mln zł.⁴

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

Substancja lecznicza tryptorelina może być stosowana w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Schorzenie to ma różny przebieg, zaś substancja lecznicza może być

stosowana w różnoraki 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 tryptorelinę^{2,3,4}.

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

Nie udało się uzyskać informacji na temat statusu refundacji produktów leczniczych zawierających tryptorelinę w Republice Czeskiej.

Według danych ze strony Scottish Medicines Consortium wynika, iż preparaty tryptoreliny są wykorzystywane w terapii przedwczesnego pokwitania u dziewczynek i chłopców oraz endometriozy. Preparaty tryptoreliny są refundowane w Królestwie Danii.

Na stronie nowozelandzkiego Pharmaceutical Management Agency nie odnaleziono informacji na temat preparatów tryptoreliny.

Serwis internetowy www.DrugCoverage.ca, dotyczący refundacji leków w Kanadzie, nie udostępniał informacji na temat statusu refundacyjnego preparatów tryptoreliny.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9 grudnia 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-141/GB/09), 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 produktów leczniczych triptorelinum (Diphereline SR®) oraz triptorelinum (Decapeptyl Depot®)”, 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 15/2011 z dnia 21 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych triptorelinum (Diphereline®) oraz triptorelinum (Decapeptyl Depot®)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 15/2011 z dnia 21 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia

gwarantowanego „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych triptorelinum (Diphereline®) oraz triptorelinum (Decapeptyl Depot®)”.

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.