



**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 SR®) oraz *triptorelinum* (Decapeptyl
Depot®)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych triptorelinum (Diphereline SR®) oraz triptorelinum (Decapeptyl Depot®)”.

Uzasadnienie stanowiska

Przyjmując powyższe stanowisko Rada Konsultacyjna miała na uwadze udokumentowane korzyści kliniczne ze stosowania triptoreliny w leczeniu raka gruczołu krokowego (RGK), wykazaną możliwość opłacalnego stosowania triptoreliny 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)¹, analizy ekonomicznej² i analizy wpływu na system ochrony zdrowia³, 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*, *triptorelinum*, *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*)¹:



- 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. klasyfikacją¹.

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 estrogenów¹.

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 RGK¹.

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^{1,4}.

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 androgenów¹.

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 referencyjną¹.

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 jąder⁵. 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 powinny się podawać w skojarzeniu z AA. Wśród leków blokujących receptor androgenowy wyróżnia się preparaty steroidowe (octan cyproteronu) i niesteroidowe (flutamid i bicalutamid). 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)⁶. 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 mięśni¹.

W leczeniu raka hormonoopornego stosuje się też chemioterapię i radioterapię przerzutów do kości⁴.

Proponowana terapia

Oceniane świadczenie gwarantowane należy do wyżej opisanych metod hormonoterapii, stosowanych standardowo w leczeniu RGK. Tryptorelina jest syntetycznym analogiem LHRH. Podanie leku powoduje początkowo wzmożone wydzielanie gonadotropin (LH, FSH) przez przysadkę, a następnie zahamowanie wydzielania gonadotropin, z następowym zmniejszeniem stężenia hormonów płciowych w surowicy. Działanie ustaje po zaprzestaniu podawania leku^{7,8}. W Polsce dopuszczono do obrotu trzy produkty lecznicze zawierające tryptorelinę, z czego dwa produkty (oba o przedłużonym uwalnianiu) znajdują się w wykazie leków refundowanych (Decapeptyl Depot i Diphereline SR)¹.

Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczną tryptoreliny w leczeniu RGK wczesnego (tryptorelina jako neoadiuwant lub adiuwant) i zaawansowanego (w monoterapii lub CAB) analizowano poprzez przeprowadzenie przeglądu systematycznego badań klinicznych z randomizacją¹.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu stwierdzono, że u pacjentów z wczesnym RGK tryptorelina stosowana przed prostatektomią (jako neoadiuwant) redukuje ryzyko tzw. dodatnich marginesów chirurgicznych (obecność komórek nowotworowych w linii cięcia), jednak wpływ tej interwencji na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, progresja choroby) nie został wykazany. Z kolei zastosowanie tryptoreliny lub gosereliny w leczeniu adiuwantowym po radioterapii zmniejsza śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK, redukuje ryzyko wystąpienia progresji klinicznej i biochemicznej, jak również ryzyko przerzutów odległych¹.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że nie ma podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy tryptoreliną w monoterapii a orchidektomią („złotym standardem”) w zakresie wpływu na śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK, jak również progresję choroby w leczeniu zaawansowanego RGK. Ponadto w jednym badaniu zaobserwowano korzystniejszy wpływ tryptoreliny niż leuproreliny na przeżycie całkowite, aczkolwiek jednoznaczne wnioskowanie o przewadze tryptoreliny wydaje się nieuprawnione z uwagi na krótki okres obserwacji, graniczną istotność różnicy oraz brak danych dotyczących wpływu na pozostałe punkty końcowe. Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania tryptoreliny w skojarzeniu z AA w całkowitej blokadzie androgenowej¹.

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 ocenianej interwencji 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 wnioskowanie¹.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Opłacalność finansowania tryptoreliny w terapii RGK przez Narodowy Fundusz Zdrowia w leczeniu wczesnego RGK oceniono w oparciu o model użyteczności kosztów – kohortowy model Markowa „z pamięcią” (zmodyfikowany). Efekty kliniczne obserwowane w badaniach z randomizacją ekstrapolowano do horyzontu dożywotniego 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 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 interwencji przyjęto trzykrotność PKB *per capita* za QALY. Wyniki analizy wskazują, że stosowanie 3-miesięcznej terapii neoadiuwantowej tryptoreliną przed prostatektomią nie jest bardziej skuteczne, ale jest droższe od przeprowadzenia samej prostatektomii. Ponadto stwierdzono, że strategia polegająca na zastosowaniu tryptoreliny w 6-miesięcznej terapii

adiuwantowej (w ramach CAB) po radioterapii i dalszym podawaniu tryptoreliny przez kolejne 30 miesięcy jest terapią dominującą (jest tańsza i skuteczniejsza) nad zastosowaniem wyłącznie CAB przez 6 miesięcy².

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 zleceń 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 bicalutamidu 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)³. Realizacja niektórych z rozważanych scenariuszy może jednak prowadzić do znacznego wzrostu wydatków ponoszonych przez pacjentów lub wywierać negatywny wpływ na organizację (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 leczenia szpitalnego). 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 włączenie produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną do wykazu leków refundowanych, natomiast tryb finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną *triptorelinum* 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, Jaszczyński J, Łuczyńska E, Sadzikowska 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 Decapeptyl 0,1 mg
 8. Charakterystyka produktu leczniczego Decapeptyl 0,5 mg