

## Rekomendacja nr 13/2011

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 zawierających substancję czynną flutamidum”**

**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 zawierających substancję czynną flutamidum”.

### Uzasadnienie rekomendacji

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

Substancja czynna flutamidum, 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 obecności komórek nowotworowych w biopsji 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, megastroli) 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**

Flutamid jest niesteroidowym antagonistą androgenów, hamującym wychwytywanie i wiązanie androgenów przez receptory komórek gruczołu krokowego. Stosowany łącznie z kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną, blokuje zarówno androgeny pochodzenia jądrowego, jak i nadnerczowego.<sup>2</sup>

Flutamid jest stosowany w leczeniu zaawansowanego RGK (gdy wskazane jest zahamowanie działania testosteronu), jako terapia początkowa lub uzupełniająca w skojarzeniu z agonistami LHRH, po orchiektomii oraz u pacjentów, którzy nie reagowali lub nie tolerowali innego leczenia hormonalnego.<sup>2</sup>

Flutamid dawkuje się podając doustnie jedną tabletkę (250 mg) trzy razy dziennie (co 8 godzin), po posiłkach. W leczeniu początkowym w skojarzeniu z agonistą LHRH należy zacząć podawanie flutamidu co najmniej na trzy dni przed rozpoczęciem podawania agonisty LHRH. W przypadku leczenia skojarzonego z agonistą LHRH poprzedzającego radioterapię, leczenie należy rozpocząć osiem tygodni przed rozpoczęciem napromieniania i kontynuować w jego trakcie.<sup>2</sup>

Flutamid jest dostępny w lecznictwie otwartym (Rp). W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty flutamidu: Andraxan, Flutamide NeoPharm, Flutaratio, Apo-Flutam oraz Flutamid Anpharm. W wykazie leków refundowanych znajdują się Apo-Flutam oraz Flutamid Anpharm.<sup>2</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Efektywność kliniczna została oceniona na podstawie danych zaprezentowanych w przeglądzie systematycznym<sup>2</sup>, 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.

Spośród 4 odnalezionych badań porównujących stosowanie gosereliny łącznie z flutamidem z brakiem leczenia w terapii neoadjuwantowej zaawansowanego raka gruczołu krokowego, tylko 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]), natomiast w trzech badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka zgonu.<sup>2</sup>

W kumulacji wyników 4 badań wykazano, iż stosowanie całkowitej blokady androgenowej z wykorzystaniem schematu leczenia gosereliną 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.

W jednym z badań wykonano również analizę ze względu na okres obserwacji. W krótszym okresie obserwacji (6,7 lat), stwierdzono istotną statystycznie różnicę 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>

Zgodnie z wynikami odnalezionych badań, stosowanie schematu goserelina łącznie z flutamidem w terapii neoadjuwantowej poprzedzającej radioterapię, w porównaniu do samej radioterapii, 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]). Wykazano również, 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]).<sup>2</sup>

W żadnym z badań dotyczących stosowania schematu gosereliny łącznie z flutamidem przed prostatektomią nie wykazano istotnych statystycznie różnic, w porównaniu do przeprowadzania samej prostatektomii, pod względem ryzyka wystąpienia przerzutów odległych. Skumulowane wyniki obu prac również wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (RR = 1,13 [0,57; 2,24]).

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 (leuproreliny łącznie z flutamidem), jako neoadjuwantu przed prostatektomią, w porównaniu do samej prostatektomii, istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo zmniejszenia stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego (RB = 2,37 [1,44; 3,88]; NNT<sub>3mies.</sub> = 4 [3; 7]).<sup>2</sup>

Stosowanie flutamidu, jako terapii adjuwantowej po prostatektomii, w porównaniu do samej prostatektomii, wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka 4,8-letnich przeżyć wolnych od progresji (RB = 1,27 [1,13; 1,44]; NNT = 6 [4; 11]). Analiza przeprowadzona przez autorów publikacji w okresie obserwacji, którego mediana wynosi 6,1 lat, również wskazuje na przewagę flutamidu odnośnie czasu do progresji (HR = 0,51 [0,32; 0,81]). Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania flutamidu, jako terapii adjuwantowej po prostatektomii, w porównaniu do samej prostatektomii, odnośnie przeżycia całkowitego w okresie 4,8 lat (RB = 0,99 [0,93; 1,06]). Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami analizy przeżycia, przeprowadzonej przez autorów badania po okresie obserwacji, którego mediana wynosi 6,1 lat (HR = 1,04 [0,53; 2,02]). Badanie dotyczyło leczenia wczesnego raka gruczołu krokowego.<sup>2</sup>

Odnalezione dowody naukowe na temat stosowania flutamidu w całkowitej blokadzie androgenowej, w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego nie są jednoznaczne. W jednym z badań wykazano znamienne statystycznie redukcję ryzyka zgonu w grupie stosującej goserelinę łącznie z flutamidem w porównaniu z gosereliną po 12 tygodniach terapii (RR = 0,08 [0,005; 1,45]; NNT<sub>12tyg.</sub> = 5 [3; 37]). W innym badaniu nie stwierdzono różnic pomiędzy schematem gosereliny stosowanej łącznie z flutamidem a monoterapią z wykorzystaniem gosereliny (RR = 1,05 [0,69; 1,59]).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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

W badaniu oceniającym skuteczność terapii neoadjuwantowej stosowanej przed leczeniem podstawowym (którym była radioterapia), oceniano objawy jelitowe i moczowe oraz funkcje

seksualne za pomocą kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. 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> Wykazano, że po zakończeniu radioterapii objawy jelitowe i moczowe były podobne w obu badanych grupach, oraz że zastosowanie terapii neoadjuwantowej (goserelina 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>

Wykazano też, że stosowanie flutamidu zamiast bikalutamidu w dawce 50mg w ramach całkowitej blokady androgenowej łącznie z LHRHa (gosereliną lub leuproreliną), związane jest z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR = 1,59 [1,10; 2,29]; NNH<sub>160tyg.</sub> = 16 [9; 73]). Natomiast stosowanie gosereliny łącznie z flutamidem w ramach całkowitej blokady androgenowej w porównaniu do monoterapii gosereliną, w sposób istotny statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych (RR = 12,68 [4,36; 36,88]).<sup>2</sup>

Stosowanie flutamidu, jako terapii adjuwantowej po prostatektomii w leczeniu wczesnego raka gruczołu krokowego, w porównaniu do samej prostatektomii, wiązało się ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych (RR = 13,43 [5,56; 32,43]; NNH<sub>6,1lat</sub> = 2,5 [2,1; 3,2]), oraz istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia ginekomastii w porównaniu z samą prostatektomią (RR = 61,11 [3,77; 990,45]; NNH<sub>bd</sub> = 4 [3; 7]).<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>

### **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. To założenie 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 raka gruczołu krokowego 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 a prostatektomią łącznie z gosereliną i flutamidem (jako terapią neoadjuwantową), nie pozwalają na określenie, która z porównywanych terapii jest bardziej opłacalna.<sup>2</sup>

Podobnie w przypadku radioterapii, w porównaniu ze stosowaniem radioterapii łącznie z gosereliną lub flutamidem, jako terapii neoadjuwantowej - niewielkie różnice w kosztach oraz przeciwstawne wyniki kliniczne pomiędzy porównywanymi schematami leczenia nie pozwalają na określenie, która z porównywanych jest bardziej opłacalna. Należy zwrócić uwagę, że im dłuższy okres hormonoterapii tym większe prawdopodobieństwo opłacalności schematu politerapii. Zarówno dla 4- jak i 6-miesięcznego okresu hormonoterapii neoadjuwantowej wykazano istotne różnice na korzyść leczenia skojarzonego.<sup>3</sup>

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

- radioterapii łącznie z podawaniem gosereliny oraz flutamidu (jako terapii adjuwantowej), dominuje nad radioterapią, niezależnie od interwencji stosowanej w drugiej linii leczenia;
- gosereliny łącznie z bikalutamidem jest interwencją nieopłacalną, w porównaniu do stosowania gosereliny łącznie z flutamidem. Jednocześnie przy założeniu, że ryzyko wystąpienia zgonu i/lub progresji jest identyczne dla obu interwencji, leczenie pacjentów z wykorzystaniem gosereliny łącznie z flutamidem generuje mniejsze koszty w porównaniu ze stosowaniem gosereliny łącznie z bikalutamidem;
- gosereliny łącznie z bikalutamidem jest interwencją nieopłacalną w porównaniu ze stosowaniem leuproreliny łącznie z flutamidem;
- leuproreliny łącznie z bikalutamidem jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania gosereliny łącznie z flutamidem;
- leuproreliny łącznie z bikalutamidem jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania leuproreliny 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);
- gosereliny łącznie z flutamidem jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania gosereliny (niewielkie różnice w efektach klinicznych nakazują ostrożność w wyciąganiu wniosków o opłacalności interwencji - przy założeniu, że ryzyko wystąpienia zgonu i/lub progresji jest identyczne dla obu interwencji, wyniki analizy ekonomicznej wskazują na to, iż leczenie pacjentów z wykorzystaniem gosereliny



generuje mniejsze koszty w porównaniu ze stosowaniem gosereliny łącznie z flutamidem);

- leuproreliny łącznie z flutamidem jest interwencją opłacalną w porównaniu do stosowania leuproreliny.

### **Wpływ na budżet płatnika**

W wyniku utrzymania dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną flutamidum”, prognozuje się wydatki płatnika publicznego w 2011 roku (dwa ostatnie kwartały roku), na poziomie około 4 mln zł, w 2012 roku na poziomie około 8 mln zł oraz w 2013 roku na poziomie około 8 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 flutamid może być stosowana w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Schorzenie to ma różny przebieg, zaś substancja lecznicza może być stosowana w różnorodny sposób, zależnie od przyjętego schematu, rokowania i innych, indywidualnych czynników.

Stosowanie tej samej dawki u dwóch różnych pacjentów umożliwi 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 substancję czynną flutamid.<sup>2,3,4</sup>

W Republice Słowackiej preparaty zawierające flutamid są refundowane przy różnym stopniu współpłacenia przez pacjenta. W Republice Czeskiej produkty lecznicze zawierające substancję czynną flutamid są częściowo refundowane przez płatnika publicznego.

W Wielkiej Brytanii, zgodnie z informacją uzyskaną ze strony internetowej <http://www.ppa.org.uk/edt/April 2011/mindex.htm>, flutamid znajduje się na listach refundacyjnych.

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

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

Preparaty flutamidu są refundowane w Królestwie Danii.

Strona nowozelandzkiego Pharmaceutical Management Agency podaje informacje, że preparaty flutamidu 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 flutamidu.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9 grudnia 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-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 zawierających substancję czynną flutamidum”, 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 16/2011 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 zawierających substancję czynną flutamidum”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 16/2011 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 zawierających substancję czynną flutamidum”.
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.