



## Rekomendacja nr 11/2011

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 leuprorelinum (Eligard®) oraz leuprorelinum (Lucrin 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 leuprorelinum (Eligard®) oraz leuprorelinum (Lucrin Depot®)”.

### Uzasadnienie rekomendacji

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

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

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (RGK), jest to patologiczny, złośliwy rozrost komórek gruczołu krokowego. RGK jest nowotworem o stosunkowo wolnym przebiegu, występującym przede wszystkim u osób starszych. Zdecydowana większość chorych umiera z przyczyn nie związanych z RGK. Rokowanie, co do przeżycia, zależy bezpośrednio od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. Według danych brytyjskich, u pacjentów, u których choroba została rozpoznana w stadium zlokalizowanym, odsetek chorych z relatywnym 5-letnim przeżyciem wynosi blisko 100%. U chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym odsetek ten wynosi ok. 80%, zaś u pacjentów, u których chorobę rozpoznano w stopniu rozsiały ok. 30%.<sup>2</sup>

RGK często rozprzestrzenia się poza sam gruczoł krokowy, lokalnie powodując naciekanie sąsiednich struktur takich, jak pęcherzyki nasienne, szyja pęcherza moczowego oraz mięśnie dźwigacze jąder. Rozsiew nowotworu może też dokonywać się przez naczynia chłonne oraz krwionośne do węzłów chłonnych, płuc oraz wątroby. Nowotwór ten wykazuje szczególne powinowactwo do kości, gdzie przerzutując, tworzy ogniska osteoblastyczne.



Rak gruczołu krokowego pod względem zapadalności zajmuje trzecie miejsce wśród nowotworów występujących u mężczyzn, zaś czwarte pod względem przyczyny zgonów. W Polsce w 2007 roku liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego wyniosła 7 638 przypadków, a liczba zgonów w tym samym roku wyniosła 3 932 osób. RGK bardzo rzadko występuje przed 40. rokiem życia, a średni wiek zachorowania wynosi 70 lat. Zapadalność na ten nowotwór wykazuje tendencję wzrostową w krajach rozwiniętych, co jest wynikiem coraz lepszej wykrywalności (dzięki rozpowszechnieniu badań przesiewowych), oraz poprawy stanu wiedzy na temat choroby pośród pacjentów. Dla przykładu, w ostatnich 30 latach liczba wykrywanych zachorowań na RGK w Polsce zwiększyła się 4-krotnie.<sup>2</sup>

Etiologia raka gruczołu krokowego nie jest do końca poznana. Zgodnie z wynikami ostatnich badań obecnie uważa się, że za powstanie nowotworu odpowiedzialne są wysokie stężenia androgenów, zaś w wieku podeszłym wysoki poziom estrogenów. Na rozwój raka gruczołu krokowego wpływ mają również czynniki genetyczne, o czym świadczy wyższa zapadalność u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym. Najczęstszymi objawami klinicznymi raka gruczołu krokowego są dolegliwości ze strony układu moczowego, które występują w momencie uciśnięcia przez guz cewki moczowej. U pacjentów najczęściej występują takie objawy jak: zaleganie moczu po mikcji, parcia naglące, zwiększona częstotliwość oddawania moczu w dzień i w nocy, osłabiony lub przerywany strumień moczu, a także dolegliwości bólowe (krocza, jąder, prącia, podbrzusza).<sup>2</sup>

Głównymi narzędziami diagnostycznymi koniecznymi do postawienia rozpoznania raka gruczołu krokowego są: badanie stercza palcem przez odbytnicę (*per rectum*), umożliwiające orientacyjne stwierdzenie powiększenia gruczołu, oznaczanie poziomu PSA, ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS) oraz biopsja stercza. Postawienie definitywnego rozpoznania możliwe jest w oparciu o wynik badania histopatologicznego, potwierdzającego obecność komórek nowotworowych w biopsacie pobranym od pacjenta.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

W aktualnie obowiązującej praktyce klinicznej, wybór metody leczenia uzależniony jest bezpośrednio od stopnia zaawansowania RGK. W celu planowania leczenia, kluczowe jest ustalenie stadium zaawansowania choroby.

Zgodnie z dostępnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2009 roku, klasyfikacja zaawansowania nowotworu gruczołu krokowego funkcjonuje w oparciu o klasyfikację TNM (ang. *tumor, nodes, metastases*). Określa ona stopień zaawansowania nowotworu na podstawie badania gruczołu krokowego *per rectum*, określenia stężenia PSA w surowicy i scyntygrafii kości. Badaniami uzupełniającymi są tomografia komputerowa (CT), nuklearny rezonans magnetyczny (MRI) oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej.<sup>2</sup>

Zgodnie z cytowaną klasyfikacją, wyróżnia się trzy grupy chorych z rakiem gruczołu krokowego: rak zlokalizowany ograniczony do gruczołu krokowego: T1 oraz T2; rak zlokalizowany miejscowo zaawansowany: T3 i T4 (N0 lub N1; M0); rak uogólniony (rozsiany): M1 (każde T i każde N).<sup>2</sup>

W raku ograniczonym do stercza, u pacjentów z szacowanym okresem przeżycia krótszym niż 10 lat oraz z małym ryzykiem, zalecana jest aktywna obserwacja, która chroni pacjenta przed wszystkimi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią radykalną. W postaci zlokalizowanej w stopniu T1-T2 oraz T3a zalecane jest przede wszystkim leczenie radykalne pod postacią prostatektomii radykalnej lub radioterapii. Hormonoterapia zalecana jest w tym stopniu jedynie, jako terapia skojarzona z leczeniem podstawowym.<sup>2</sup>

W leczeniu raka miejscowo zaawansowanego, u pacjentów ze spodziewanym przeżyciem krótszym niż 10 lat i dobrze zróżnicowanym guzem, zalecane jest czujne wyczekiwanie.

W pozostałych przypadkach zalecana jest radioterapia lub hormonoterapia lub połączenie obu metod leczniczych lub ewentualna prostatektomia. Hormonoterapia stosowana jest w tej fazie, jako element terapii skojarzonej.<sup>2</sup>

U pacjentów z rakiem rozsiałym wyleczenie nie jest możliwe, a wszystkie formy terapii mają charakter paliatywny. Choroba pacjenta postępuje pomimo leczenia, a nadrzędnym celem postępowania jest spowolnienie procesu chorobowego oraz minimalizacja objawów. W tej fazie choroby podstawową metodą terapeutyczną jest hormonoterapia, a w raku hormonoopornym – chemioterapia.<sup>2</sup>

Wśród metod radykalnych praktyka kliniczna przewiduje m.in. leczenie chirurgiczne raka gruczołu krokowego za pomocą prostatektomii (chirurgiczne usunięcie całego gruczołu krokowego pomiędzy cewką moczową a pęcherzem moczowym wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz marginesem tkankowym). Śmiertelność związana z zabiegiem wynosi od 0 do 1,5 %. Radykalna prostatektomia jest opcją terapeutyczną wskazaną przede wszystkim u pacjentów z rakiem zlokalizowanym, z niskim i pośrednim ryzykiem, u których spodziewana długość życia przekracza 10 lat.<sup>2</sup>

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

Leczenie hormonalne stanowi podstawowy sposób postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego. Wykazano, że średni czas odpowiedzi na takie leczenie wynosi 2 do 3 lat. Hormonoterapia stosowana jest przede wszystkim w fazie uogólnionej oraz w stadium zaawansowania miejscowego, jako monoterapia (leczenie paliatywne), lub w ramach leczenia skojarzonego z leczeniem miejscowym (element leczenia radykalnego). W wyjątkowych sytuacjach hormonoterapię można stosować w stadium zlokalizowanym (T1b i T2b), u chorych objawowych nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego.<sup>2</sup>

Hormonoterapię można podzielić ze względu na mechanizm działania oraz ze względu na wskazanie. Podział hormonoterapii uwzględniający mechanizm działania obejmuje: terapię ablacyjną (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).<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>

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 gonadoliberyny, takie jak: goserelina, leuprorelina, tryptorelina oraz buserelina (nieдоступna w Polsce). Związki te, poprzez powinowactwo do receptora gonadolibereiny, 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 gonadoliberyny w leczeniu RGK w praktyce klinicznej. Również estrogeny straciły na znaczeniu - obecnie dopuszcza się je w RGK opornym na pierwotne leczenie hormonalne przy zastosowaniu LHRHa (agonistów hormonu uwalniającego luteotropinę) oraz AA (antyandrogenów).<sup>2</sup>

Antyandrogeny ze względu na budowę chemiczną można podzielić na steroidowe (octan cyproteronu, megastrolu) i niesteroidowe (flutamid, bikalutamid i nilutamid). Antyandrogeny wiążą się kompetycyjnie z receptorami dla testosteronu, powodując tym samym apoptozę i zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w gruczole krokowym.<sup>2</sup>

Antyandrogeny niesteroidowe nie mają działania antygonadotropowego, a zatem nie powodują spadku poziomu testosteronu, czego wynikiem jest lepsza akceptacja terapii przez pacjentów w związku z zachowaniem libido, sprawności fizycznej i braku działania proosteoporotycznego.<sup>2</sup>

Leczenie hormonalne skojarzone umożliwia całkowite zablokowanie dostępu testosteronu do komórek nowotworowych. Stosowane są tutaj dwie opcje<sup>2</sup>:

- całkowita blokada androgenowa (*complete androgen blockade*, CAB), zwana też maksymalną blokadą androgenową – polega na dodaniu antyandrogenów do kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej za pomocą LHRHa;
- minimalna/obwodowa blokada androgenowa – jest to skojarzenie niesteroidowych antyandrogenów i finasterydu (wskazanie: zaawansowany lub biochemicznie nawracający rak prostaty).

Podstawowy schemat hormonoterapii zakłada stosowanie leczenia w postaci ciągłej. Ostatnie badania wykazały jednak potencjalną skuteczność i zasadność stosowania terapii pod postacią terapii przerywanej. Terapia taka ma swoje uzasadnienie w tym, że w większości przypadków po ok. 2 latach stosowania hormonoterapii dochodzi do uniezależnienia się RGK od wpływu hormonalnego. Wykazano eksperymentalnie, że u części chorych stosowanie terapii przerywanej zapobiega wystąpieniu powyższego zjawiska. Ponadto postępowanie takie zapewnia mniejszą toksyczność terapii dla chorego.<sup>2</sup>

U pacjentów opornych na leczenie hormonalne, u których dochodzi do wzrostu PSA pomimo terapii, w leczeniu drugiej linii istnieje szereg potencjalnych możliwości, do których należą różne modyfikacje interwencji hormonalnej lub zastosowanie chemioterapii.<sup>2</sup>

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Leuprorelina należy do analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę. Leuprorelina jest syntetycznym agonistą gonadoliberyny. Lek ten po podaniu początkowo powoduje zwiększenie stężenia hormonów przysadkowych (LH i FSH), co u mężczyzn prowadzi do przemijającego wzrostu stężenia testosteronu i dihydrotestosteronu. Dalsze podawanie leku hamuje wydzielanie gonadotropin przez przysadkę i syntezę steroidów w jądrach. Po zaprzestaniu podawania leku, jego działanie ustępuje.<sup>2</sup>

Leuprorelina jest wskazana do stosowania u dorosłych mężczyzn w leczeniu hormonozależnego zaawansowanego RGK. Preparat Lucrin Depot zarejestrowany jest również w leczeniu endometriozy, mięsaków macicy, przedwczesnego pokwitania pochodzenia podwzgórzowo-przysadkowego.<sup>2</sup>

W RGK leuprorelinę stosuje się w podskórnych wstrzyknięciach co miesiąc (Eligard 7,5 mg i Lucrin Depot 3,75 mg), co 3 miesiące (Eligard 22,5 mg i Lucrin Depot 11,25 mg), lub co pół roku (Eligard 45 mg), pod nadzorem personelu medycznego. W przypadku preparatu Lucrin Depot istnieje również możliwość podania domięśniowego.<sup>2</sup>

Leuprorelina przeciwwskazana jest u chorych z RGK ze stwierdzonym uciskiem na rdzeń kręgowy lub przerzutami do kręgosłupa. U chorych poddanych uprzednio orchiektomii stosowanie leku nie powoduje dalszego zmniejszania stężenia testosteronu w osoczu.<sup>2</sup>

Leuprorelina jest dostępna w lecznictwie otwartym (Rp). W Polsce zarejestrowane są preparaty Eligard oraz Lucrin. Obydwa znajdują się w wykazie leków refundowanych.

### **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 (dotyczącego dowodów naukowych), oraz obszerność zgromadzonych materiałów, poniżej zostaną zaprezentowane jedynie najważniejsze i najpewniejsze z uzyskanych informacji. Pochodzą one z wyników pojedynczych prób klinicznych, lub metaanaliz wyników kilku prób.<sup>2</sup>

Na podstawie odnalezionych badań dotyczących pacjentów z wczesnym rakiem gruczołu krokowego, można stwierdzić, iż stosowanie całkowitej blokady androgenowej (czyli stosowanie 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]), oraz przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia dodatknych marginesów chirurgicznych (RR = 0,34 [0,24; 0,49]; NNT<sub>3mies.</sub> = 4 [3; 6]).<sup>2</sup>

Wykazano również istotny statystycznie wpływ stosowania leuproreliny, jako monoterapii neoadjuwantowej przed prostatektomią, w porównaniu do samej prostatektomii, na zmniejszenie ryzyka wystąpienia dodatknych marginesów chirurgicznych (RR = 0,65 [0,47; 0,90]; NNT<sub>3mies.</sub> = 5 [3; 17]). Wyniki dotyczą pacjentów z wczesnym rakiem gruczołu krokowego.<sup>2</sup>

Ponadto, stosowanie całkowitej blokady androgenowej, jako leczenia adjuwantowego wczesnego raka stercza po wcześniejszej radioterapii, w porównaniu do samej radioterapii, wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do zgonu po 4,5 latach (HR = 0,48 [0,24; 0,98]) oraz po 7,6 latach (HR = 0,56 [0,34; 0,94]), oraz z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka 5-letnich przeżyć wolnych od progresji u pacjentów z wczesnie wykrytym rakiem stercza (RB = 1,41 [1,17; 1,70]; NNT = 5 [3; 9]).

W jednym z badań dotyczącym zaawansowanego raka stercza, wykazano istotną statystycznie przewagę stosowania leuproreliny łącznie z flutamidem nad samą leuproreliną pod względem przeżycia wolnego od progresji (p = 0,039). Analiza dotycząca odsetka przeżyć wolnych od progresji wskazuje również na przewagę stosowania leuproreliny łącznie

z flutamidem po 12 miesiącach obserwacji (RB = 1,16 [1,01; 1,32]; NNT<sub>12mies.</sub> = 12 [7; 113]), oraz po 24 miesiącach obserwacji (RB = 1,23 [1,002; 1,50]; NNT<sub>24mies.</sub> = 13 [7; 684]).<sup>2</sup>

### Bezpieczeństwo stosowania

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

Stosowanie leuproreliny, jako monoterapii neoadjuwantowej przed prostatektomią, w porównaniu do samej prostatektomii, wykazało istotny statystycznie wpływ na wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 3,44 [1,32; 8,92]; NNH<sub>6mies.</sub> = 7 [4; 25]).<sup>2</sup>

W jednym z badań dokonano oceny depresji oraz zmęczenia u chorych z zaawansowanym rakiem stercza, przyjmujących monoterapię (leuprorelina w porównaniu z bikalutamidem w dawce 150 mg dziennie), w oparciu o skalę BDI (*Beck Depression Inventory*) oraz FSS (*Fatigue Severity Scale*). Po 6 oraz 12 miesiącach leczenia średnia zmiana w skali BDI w grupie leuproreliny była wyższa niż dla bikalutamidu w dawce 150 mg dziennie, wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami (7,36 vs 4,36; p = 0,04; 6,76 vs 3,72; p = 0,02). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie odsetka pacjentów z łagodną depresją pomiędzy leuproreliną w porównaniu z bikalutamidem w dawce 150 mg dziennie w okresie 12 miesięcy leczenia (25% vs 8,7%, p = 0,15). W ocenie nasilenia zmęczenia (FSS) po 12 miesiącach leczenia odnotowano istotny wzrost zmęczenia w grupie leuproreliny w porównaniu z bikalutamidem w dawce 150 mg dziennie (34,86 vs 22,50; p = 0,003).<sup>2</sup>

Na podstawie wyników badań, można również stwierdzić, iż stosowanie leuproreliny w porównaniu ze stosowaniem bikalutamidu w dawce 150 mg dziennie jest związane z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca (RR = 12,02 [3,17; 45,51]), NNH<sub>12mies.</sub> = 1,1 [1,0; 1,3]), oraz z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia impotencji (RR = 2,02 [1,21; 3,38]; NNH<sub>12mies.</sub> = 2 [1; 6]). Wyniki dotyczą monoterapii zaawansowanego raka gruczołu krokowego.<sup>2</sup>

Wykazano również, iż mężczyźni stosujący całkowitą deprywację 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 deprywację androgenów istotnie statystycznie częściej niż w populacji nie otrzymującej takiego leczenia (RR = 1,17 [1,07; 1,29]). Na podstawie wyników jednego badania autorzy wnioskuje, 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. Założenie to nie powinno prowadzić do zmian jakościowych w wynikach analizy ze względu na znikomy udział pacjentów w odpłatności za te leki. W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (ze względu na fakt, że średni wiek zachorowania pacjentów z RGK wynosi około 70 lat, w analizie ograniczono horyzont

czasowy do 30 lat). W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne porównywanych interwencji: przeżycie całkowite, czas do progresji choroby oraz występowanie działań niepożądanych. W celu określenia efektywności analizowanych interwencji, ich bezpieczeństwa oraz użyteczności stanów zdrowia oparto się na danych z publikacji włączonych do przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. Sposób postępowania z pacjentami w trakcie terapii, zasady podawania leków, monitorowania terapii i leczenia działań niepożądanych ustalono na podstawie zapisów wytycznych postępowania w przypadku leczenia RGK oraz na podstawie opinii ekspertów z dziedziny onkologii. Dla celów niniejszej analizy skorzystano ponadto z polskiego zestawu norm użyteczności, uzyskanego za pomocą metody handlowania czasem.<sup>3</sup>

Ze względu na fakt, iż poszczególne cząsteczki stosowane są u różnych pacjentów (wiek, zaawansowanie choroby), w różnych wskazaniach (terapia neoadjuwantowa, adjuwantowa), jako monoterapia lub schematy leczenia, jednoznaczne oszacowanie stosunku *cost per qaly* związanego ze stosowaniem konkretnej substancji jest utrudniona.<sup>3</sup>

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

- radioterapii łącznie z leuproreliną oraz flutamidem (jako terapii adjuwantowej), dominuje nad stosowaniem radioterapii, niezależnie od interwencji stosowanej w drugiej linii leczenia;
- leuproreliny łącznie z bikalutamidem, jako całkowitej blokady androgenowej, jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania gosereliny łącznie z bikalutamidem (niewielkie różnice w efektach klinicznych nakazują ostrożność w wyciąganiu wniosków o opłacalności interwencji);
- gosereliny łącznie z bikalutamidem, jako całkowitej blokady androgenowej, jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania leuproreliny łącznie z flutamidem;
- leuproreliny łącznie z bikalutamidem, jako całkowitej blokady androgenowej, jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania gosereliny łącznie z flutamidem;
- leuproreliny łącznie z flutamidem, jako całkowitej blokady androgenowej, jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania leuproreliny łącznie z bikalutamidem;
- gosereliny łącznie z flutamidem, jako całkowitej blokady androgenowej, jest interwencją nieopłacalną w porównaniu do stosowania leuproreliny łącznie z flutamidem (niewielkie różnice w efektach klinicznych nakazują ostrożność w wyciąganiu wniosków o opłacalności interwencji);
- flutamidu łącznie z leuproreliną, jako całkowitej blokady androgenowej, 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 leuproreliny (Eligard® oraz Lucrin Depot®)”, prognozuje się wydatki płatnika publicznego w 2011 roku (dwa ostatnie kwartały roku), na poziomie około 40,5 mln zł, w 2012 roku na poziomie około 112 mln zł oraz w 2013 roku na poziomie około 134 mln zł.<sup>4</sup>

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

Substancja lecznicza leuprorelina może być stosowana w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Schorzenie to ma różny przebieg, zaś substancja lecznicza może być stosowana w różnorodny sposób, zależnie od przyjętego schematu, rokowania i innych, indywidualnych czynników.

Stosowanie tej samej dawki u dwóch różnych pacjentów umożliwia uzyskanie odmiennych stanów zdrowia, o różnej użyteczności. Z tego względu nie można jednoznacznie określić akceptowalnego kosztu tej substancji.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono pojedyncze informacje dotyczące finansowania preparatów zawierających substancję leuprorelina<sup>2,3,4</sup>.

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

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

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

W Australii preparaty leuproreliny są finansowane przy częściowym współpłaceniu przez pacjenta. Informacje pochodzą ze strony Pharmaceutical Benefits Scheme. Preparaty leuproreliny są refundowane w Królestwie Danii.

Strona nowozelandzkiego Pharmaceutical Management Agency podaje informacje, że preparaty leuproreliny w leczeniu raka stercza są w pełni refundowane w Nowej Zelandii.

Serwis internetowy [www.DrugCoverage.ca](http://www.DrugCoverage.ca), dotyczący refundacji leków w Kanadzie, nie udostępniał informacji na temat statusu refundacyjnego preparatów leuproreliny.

## **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 leuprorelinum (Eligard®) oraz leuprorelinum (Lucrin 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 17/2011 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 leuprorelinum (Eligard®) oraz leuprorelinum (Lucrin Depot®)”.



## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 17/2011 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 leuprorelinum (Eligard®) oraz leuprorelinum (Lucrin 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.