

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 7/2012 z dnia 23 stycznia 2012 r.  
w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Firmagon (degareliks  
w postaci octanu) we wskazaniu: hormonozależny rak gruczołu  
krokowego, jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leku „Firmagon” (degareliks w postaci octanu) we wskazaniu hormonozależny rak gruczołu krokowego, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem ustalenia ceny na poziomie zbliżonym do cen agonistów LHRH.*

**Uzasadnienie**

Firmagon (degareliks) jest lekiem blokującym receptory LHRH w przysadce mózgowej, o skuteczności klinicznej niegorszej niż leuprorelina. Odmienny od agonistów LHRH mechanizm działania powoduje, iż jego zastosowanie może być wskazane, gdy konieczne jest szybkie obniżenie poziomu testosteronu w organizmie, co może przekładać się na dodatkową korzyść kliniczną u części chorych. Natomiast dostępne obecnie dane nie pozwalają na stwierdzenie, że odległe wyniki jego stosowania będą odmienne od wyników stosowania agonistów LHRH.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Firmagon® (degareliks) we wskazaniu hormonozależny rak gruczołu krokowego” nr AOTM-OT-433-14.<sup>1</sup>

**Problem zdrowotny**

Rak gruczołu krokowego (RGK, rak stercza) jest to patologiczny, złośliwy rozrost komórek gruczołu krokowego wywodzących się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór ograniczony jest do narządu i niemy klinicznie. W fazie inwazyjnej 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, kości, płuc oraz wątroby.<sup>2</sup>

RGK stanowi 5,4% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2006 r. współczynnik zachorowalności rocznej wynosił 27/100 000, a współczynnik umieralności 12,9/100 000. Wg danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów COI w Warszawie w 2007 roku liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego wyniosła 7 638 przypadków, a liczba zgonów w tym samym roku wyniosła 3 932. Rak gruczołu krokowego rzadko występuje przed 40. rokiem życia, a najczęściej rozpoznawany jest u mężczyzn po 50. roku życia. Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesięcy. Oszacowany dla Polski średni wskaźnik przeżyć 5-letnich wynosi 65,2%.<sup>2-4</sup>

**Obecna standardowa terapia**

Metody leczenia RGK uzależnione są od zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego i wieku chorego. Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego do gruczołu krokowego przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego  $\geq 10$  lat.

Leczenie hormonalne jest podstawową metodą leczenia zachowawczego raka gruczołu krokowego. Ma na celu wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych. Przyczynia się do spowolnienia rozwoju choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia pacjenta (leczenie paliatywne). W trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy, dochodzi do progresji z powodu uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny), a następnie do wystąpienia hormonooporności (rak hormonooporny). W leczeniu RGK hormonoopornego stosuje się chemioterapię oraz radioterapię przerzutów do kości.<sup>2,5</sup>

Leczenie hormonalne oparte jest na zastosowaniu agonistów lub antagonistów hormonu uwalniającego hormon lutenizujący/gonadoliberyny (LHRH/GnRH). Hormon ten pośrednio reguluje poziom testosteronu w organiźmie.<sup>6</sup>

Analogi gonadoliberyn (agoniści LHRH/GnRH: goserelina, leuprorelina, tryptorelina, histrelina oraz buserelina) przez powinowactwo do receptora gonadoliberyny zwiększają uwalnianie hormonów gonadotropowych LH (hormon luteinizujący) i FSH (hormon folikulotropowy) oraz stężenie testosteronu. Na początku leczenia występuje efekt „flare up”, któremu zapobiega się poprzez blokowanie receptorów androgenowych np. za pomocą flutamidu lub bikalutamidu. Po kilku dniach stosowania agoniści LHRH powodują w wyniku ujemnego sprzężenia zwrotnego zahamowanie syntezy LH i FSH i spadek stężenia testosteronu.<sup>6</sup>

Antagoniści LHRH (degareliks), wiążąc się kompetycyjnie z receptorami dla gonadoliberyny znajdującymi się w przednim płacie przysadki, niemal natychmiast hamują wydzielanie hormonu luteinizującego. Wkrótce po podaniu leku następuje spadek stężenia testosteronu w surowicy do poziomu kastracyjnego.<sup>6</sup>

### **Opis świadczenia**

Firmagon (octan degareliksu, kod ATC: L02BX02, grupa farmakoterapeutyczna: inni antagoniści hormonów i leki o podobnej strukturze) jest wybiórczym antagonistą LHRH/GnRH, kompetycyjnie i odwracalnie wiążącym się z receptorami GnRH przysadki mózgowej, tym samym zmniejszając szybko uwalnianie gonadotropin LH i FSH, zmniejszając przez to wydzielanie testosteronu przez jądra. Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i reaguje na leczenie, które eliminuje ich źródło. W przeciwieństwie do agonistów GnRH, antagoniści GnRH nie powodują gwałtownego zwiększenia stężenia LH z występującym następnie gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu (pobudzeniem guza) i możliwym zaostreniem objawów po rozpoczęciu leczenia. Lek jest dostępny w postaci proszku z rozpuszczalnikiem do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Leczenie produktem Firmagon należy rozpocząć od podania dawki początkowej 240 mg leku (w dwóch iniekcjach podskórnych po 120 mg) i kontynuować dawką podtrzymującą 80 mg podawaną raz w miesiącu. Pierwszą dawkę podtrzymującą należy podać miesiąc po podaniu dawki początkowej.<sup>7,8</sup>

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zauważył, że w badaniu głównym preparat Firmagon wykazywał równoważną skuteczność z leuproreliną. Jednakże ze względu na fakt, że w badaniu RCT oceniano skuteczność degareliksu na podstawie stężeń testosteronu, a nie bezpośredniego wpływu na nowotwór czy na stan zdrowia pacjenta, a użyty komparator - leuprorelina jest stosowana wyłącznie w zaawansowanych postaciach raka gruczołu krokowego, Komitet zdecydował o ograniczeniu stosowania preparatu Firmagon do zaawansowanych postaci raka gruczołu krokowego. Komitet zauważył również, że stosowanie preparatu Firmagon nie wywołuje przejściowego, szybkiego wzrostu stężeń testosteronu obserwowanego w przypadku agonistów GnRH. Oznacza to, że na początku leczenia nie jest konieczne przyjmowanie przez pacjentów dodatkowych leków blokujących testosteron. CHMP uznał zatem, że korzyści ze stosowania preparatu Firmagon przewyższają ryzyko w przypadku leczenia dorosłych pacjentów płci męskiej z zaawansowanymi postaciami hormonozależnego raka gruczołu krokowego.<sup>7,8</sup>

Lek został dopuszczony do obrotu na terenie UE decyzją z dnia 17 lutego 2009 r. w wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów płci męskiej z zaawansowanym hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.<sup>7,8</sup>

## **Efektywność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem było określenie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania Firmagonu (degareliks, DEG) w porównaniu do agonistów LHRH (leuprorelina, LEU). Głównym badaniem analizy klinicznej jest CS21 (RCT III fazy, bez zaślepienia, 3 punkty w skali Jadad), porównujące skuteczność DEG z LEU. W ramach dodatkowej oceny efektywności klinicznej degareliksu uwzględniono również badania obserwacyjne oraz badania porównujące różne dawki DEG. Pierwszorzędowym punktem końcowym typu non- inferiority w badaniu CS21 było skumulowane prawdopodobieństwo uzyskania stężenia testosteronu  $\leq 0,5$  ng/ml (kastrowanie farmakologiczne) w okresie od 28 do 364 dnia badania (w którymkolwiek z miesięcznych pomiarów). Dla DEG prawdopodobieństwo wyniosło 97,2% (95%CI: 93,5; 98,8) vs 96,4% (95%CI: 92,5; 98,2) dla LEU. Korzyść względna wyniosła 1,01 (95%CI: 0,97; 1,05) dla DEG vs LEU – wynik nie był istotny statystycznie. Wśród licznych ocenianych drugorzędowych punktów końcowych istotną statystycznie przewagę DEG nad LEU wykazano w odsetku chorych ze skokiem stężenia testosteronu w pierwszych 2 tygodniach leczenia (74% pacjentów otrzymujących LEU oraz bikalutamid, 81% leczonych bez bikalutamidu, 0% leczonych DEG) oraz redukcji stężenia PSA (znacznie większa w grupie DEG niż LEU,  $p < 0,01$ , zarówno po 14 jak i 28 dniach terapii). Oba efekty wynikają z odmiennego biochemicznego mechanizmu działania leków.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

Ocenę bezpieczeństwa w ramach analizy klinicznej przeprowadzono na podstawie badania CS21 porównującego DEG vs LEU. Odnotowano częstsze reakcje w miejscu podania (tj. ból w okolicy administracji leku, rumień, obrzęk, stwardnienie i guzek) w grupie DEG niż w grupie LEU [RR=70,88 (95%CI: 12,67; 403,79); NNH=3 (95%CI: 3; 4)], wynik był istotny statystycznie. Ryzyko wystąpienia dreszczy było wyższe w grupie DEG niż w grupie LEU [RR=14,57 (95%CI: 1,46; 146,74); NNH=30 (95%CI: 14; 52)] wynik był znamieny statystycznie. Ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca było istotnie statystycznie wyższe w grupie chorych leczonych LEU [RR=0,37 (95%CI: 0,17; 0,80) NNT=16 (95%CI: 9; 60)].<sup>9,10</sup>

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego stosowanie DEG powoduje bardzo często ( $\geq 1/10$ ): uderzenia gorąca, reakcje w miejscu podania; często ( $\geq 1/100$  do  $1/10$ ): niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, bezsenność, zawroty głowy, ból głowy, biegunkę, nudności, pocenie, wysypkę, ginekomastię, zanik jąder, zaburzenia wzrodu, dreszcze, gorączkę, uczucie zmęczenia, objawy grypopochodne, zwiększenie aktywności amionotransferaz wątrobowych.<sup>7</sup>

Prescrire International 2010 zwraca uwagę iż duża objętość roztworu DEG do podania podskórnego (3 do 4 ml) nie jest praktyczna.

## **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów użyteczności produktu leczniczego degareliks (DEG) w porównaniu z gosereliną (GOS) w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Wykorzystanie GOS zamiast LEU, pomimo że w RCT porównywano tylko LEU vs. DEG uzasadniono porównywalną skutecznością kliniczną i ekonomiczną leków z grupy agonistów LHRH i większym udziałem GOS w rynku. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia. Horyzont czasowy analizy wynosił 20 lat od momentu rozpoczęcia leczenia. Wejściowy wiek pacjentów w modelu wynosił 72 lata, można więc uznać że przyjęto horyzont dożywności. W przypadku kiedy na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu będącym źródłem informacji o efektywności klinicznej stwierdzono porównywalność (*non inferiority*) DEG z komparatorem, zasadne wydawałoby się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Przeprowadzanie analizy kosztów użyteczności na podstawie ekstrapolowanych wyników dla drugorzędowego punktu końcowego (różnica poziomu PSA) może mieć mniejszą wiarygodność. Wykorzystanym efektem zdrowotnym była jakość życia mierzona w QALY (ang. *quality adjusted life years*). Wartości miar użyteczności ustalono na podstawie modelu z analizy ekonomicznej *Bayoumi 2000*, ocenionego przez SMC.<sup>1,12</sup>

Całkowite koszty leczenia oszacowano na [REDAKTOWANE] w przypadku leczenia DEG oraz [REDAKTOWANE] w przypadku stosowania GOS. Zastąpienie gosereliny degareliksiem [REDAKTOWANE]

na pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Zgodnie z wynikami analizy dzięki leczeniu RGK z wykorzystaniem DEG uzyskuje się [REDAKTOWANE] na pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Natomiast w przypadku wykorzystania GOS korzyść kliniczna wynosi [REDAKTOWANE] w horyzoncie dożywotnim. Oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów wynosi [REDAKTOWANE], a więc kształtuje się [REDAKTOWANE]. W przypadku zyskanych lat życia [REDAKTOWANE] w horyzoncie dożywotnim.<sup>1</sup>

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny była ocena konsekwencji finansowych, dla płatnika publicznego (NFZ), wprowadzenia Firmagonu (degareliks) w leczeniu raka gruczołu krokowego na wykazy leków refundowanych (WLR) ze środków publicznych w Polsce. W analizie przyjęto horyzont pierwszych trzech lat od zakładanego rozpoczęcia finansowania preparatu Firmagon ze środków publicznych. Założono, że objęcie refundacją nastąpi w II połowie 2011 roku. Populację chorych z nawrotem choroby oszacowano na ok 2 tys. rocznie. W ramach analizy BIA przeprowadzono porównanie dwóch scenariuszy: istniejącego, w którym stosowanie DEG nie jest współfinansowanie z środków publicznych, i nowego, w którym lek podlega współfinansowaniu przez płatnika publicznego (opłata ryczałtowa 3,20 zł). W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty zakresu wpływu ocenianej decyzji na budżet: najbardziej prawdopodobny podstawowy, minimalny i maksymalny.<sup>1</sup>

Realizacja nowego scenariusza zakładającego odpłatność ryczałtową wiąże się zdaniem wnioskodawcy z inkrementalną zmianą całkowitych nakładów finansowych NFZ wynoszącą w scenariuszu podstawowym (min, maks): [REDAKTOWANE] w pierwszym roku, [REDAKTOWANE] w drugim oraz [REDAKTOWANE] w trzecim. Dodatkowo w analizie BIA uwzględniono potencjalne oszczędności, jakie mogą się pojawić w związku z mniejszym zużyciem antyandrogenów stosowanych w początkowej fazie leczenia agonistami LHRH oraz w związku ze zmniejszeniem późniejszych wydatków na chemioterapię i leczenie objawowe (paliatywne) na skutek poprawy w zakresie kontroli biochemicznej. Oszacowany inkrementalny wzrost kosztów związany z wprowadzeniem DEG na WLR po uwzględnieniu oszczędności wynosi w scenariuszu podstawowym (min, maks): [REDAKTOWANE] w pierwszym roku, [REDAKTOWANE] w drugim [REDAKTOWANE] w trzecim.<sup>1</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński

Wiceprzewodniczący Rady Konsultacyjnej

#### Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Firmagon® (degareliks) we wskazaniu hormonozależny rak gruczołu krokowego” nr AOTM-OT-433-14. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, styczeń 2012
2. Szczeklik A i wsp. Choroby wewnętrzne - stan wiedzy na rok 2010.
3. Centrum Onkologii. ONKOLOGIA - Centrum Onkologii - Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. <http://www.onkologia.org.pl>
4. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce - wskaźniki 5-letnich przeżyć według województw. Centrum Onkologii Instytut. Warszawa 2010
5. Stelmach A, Borówka A, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Aktualizacja 2010, Polska Unia Onkologii 2009; pp. 282-289.

6. Dybowski B. Katedra i Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Degarelix – antagonist LHRH w terapii zaawansowanego raka stercza. Przegląd Urologiczny 2011/12/69 (133)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Firmagon®
8. EMEA – EPAR Firmagon
9. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102(11):1531-1538.
10. Smith MR, Klotz L, et al. Cardiovascular safety of degarelix: results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel group phase III trial in patients with prostate cancer. *J. Urol.* 2010;184(6):2313-2319.
11. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur. Urol.* 2010;57(5):836-842.
12. Schröder FH, Tombal B, Miller K, et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: results from a 12-month, comparative, phase III study. *BJU Int.* 2010;106(2):182-187.
13. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Nov 1;92(21):1731-9.