



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 21/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62 i C78.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie irynotekanu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C62 oraz C78.7 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Rada Przejrzystości nie identyfikuje żadnych wytycznych dotyczących zasadności stosowania irynotekanu we wskazaniu C62. Finansowanie tej technologii nie znajduje również uzasadnienia w opiniach ekspertów. Nie przedstawiono dotychczas wyników badań prospektywnych potwierdzających wartość wymienionej technologii w odpowiednio dobranej grupie chorych z ich odniesieniem do grupy kontrolnej.*

*Irynotekan jest lekiem swoiście skutecznym, stosowanym po zidentyfikowaniu ogniska pierwotnego nowotworu.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie MZ z 02.10.2013, pismo znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13, dotyczyło wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: 27 substancji czynnych, w tym irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C62 i C78.7 (nowotwór złośliwy jądra i wtórny nowotwór złośliwy wątroby).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie raportu skróconego.

**Problem zdrowotny**

C62.0: nowotwór złośliwy jądra

TC występuje rzadko i stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Potoczne określenie "rak jądra" obejmuje całą grupę nowotworów, które można podzielić na nowotwory zarodkowe i niezarodkowe. Przeważającą większość guzów jądra (90-99%) stanowią nowotwory zarodkowe. Raka jądra rozpoznaje się zwykle pomiędzy 25. a 40. rokiem życia, a u mężczyzn w wieku 15–35 lat jest to najczęstszy nowotwór złośliwy. Nasieniaki dotyczą zwykle mężczyzn między 25. a 45. rokiem życia, a nienasieniaki występują najczęściej w wieku 15–30 lat.



Przebieg jest gwałtowny – szybko powstają do okolicznych węzłów chłonnych towarzyszących naczyniom powrozka nasiennego, potem żyły głównej dolnej, a dalej przerzuty odległe do śródpiersia i węzłów chłonnych nadobojczykowych, do płuc i innych narządów.

Leczenie uzależnione jest od stopnia zaawansowania, oraz rokowania. Jednak pierwszym etapem leczenia jest orchidektomia, czyli amputacja zajętego jądra z dostępu przez pachwinę. Postępowanie pooperacyjne zależy od zaawansowania choroby, które powinno być określone przed operacją lub bezpośrednio po niej. Ponadto istotną rolę odgrywa zakwalifikowanie pacjenta do jednej z grup rokowniczych i obecność czynników ryzyka. Jeżeli chodzi o I linię leczenia to wygląda następująco: bleomycyna, etopozyd, cisplatyna, ifosfamid. Kolejne linie leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna.

#### C78.7 – wtórny nowotwór złośliwy wątroby

Częstość występowania przerzutów w wątrobie wynosi ok 40%, wśród przebadanych zgonów z powodu nowotworu. Około połowę stanowią przerzuty krwiopochodne, ze względu na przepływ krwi w układzie wrotnym. Nowotworem dającym najczęściej przerzuty do wątroby jest rak okrężnicy i odbytnicy, który stanowi ok. 25-30% zaobserwowanych przypadków. U około 50% leczonych radykalnie na nowotwór jelita grubego dochodzi do nawrotu w wątrobie. Obraz kliniczny przerzutów do wątroby często jest połączeniem objawów powodowanych przez guz pierwotny i ognisko przerzutowe.

Rozpoznanie choroby w stanie rozsiewu może oznaczać brak możliwości terapii radykalnej. Leczenie obejmuje interwencje chirurgiczne oraz leczenie systemowe okołoperacyjne.

Możliwość wykonania resekcji w przypadku przerzutów z jelita grubego wynosi ok 20-30%. Głównym czynnikiem ograniczającym jest występowanie nacieków w obydwu płatach wątroby, wielkość, lokalizacja, szczególnie względem naczyń wątrobowych.

Do czynników wpływających na rokowanie są: doszczętność resekcji, leczenie systemowe, dobra odpowiedź patologiczna na terapię neoadiuwantową, niskie stężenie antygenu rakowo-płodowego (CEA), rozpoznanie przerzutów metachronicznych, mniejsza liczba zajętych węzłów chłonnych lub cecha NO po leczeniu pierwotnym, młodszy wiek, mniej chorób towarzyszących oraz terapia w wyspecjalizowanym ośrodku.

W przypadku stwierdzenia pierwotnego raka jelita grubego w stadium rozsiewu, konieczne jest zastosowanie leczenia paliatywnego, jeśli występują zaburzenia drożności przewodu pokarmowego lub istotne klinicznie krwawienia. U pozostałych pacjentów resekcja pierwotnej zmiany nowotworowej zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań miejscowych.

Alternatywnym postępowaniem jest zastosowanie leczenia systemowego. Strategia leczenia zależna jest od możliwości dalszej resekcji wątroby.

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Irynotekan (Cytostatyk)

Kod ATC: L 01 XX19

Pólsyntetyczny analog kamptotecyny otrzymywany z drzewa *Camptotheca acuminata*.

Irynotekan jest pólsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek do SN-38, związku o większej niż irynotekan aktywności w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i wykazującego silniejsze działanie cytotoksyczne wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich.

Poza działaniem przeciwnowotworowym lek wykazuje działanie hamujące acetylocholinoesterazę. Parametry farmakokinetyczne irynotekanu i SN-38 są niezależne od liczby uprzednio podanych kursów chemioterapii oraz od schematu dawkowania.

Wskazania

Leczenie zaawansowanego stadium raka okrężnicy i odbytnicy: w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii; w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem. W skojarzeniu z cetuksymabem

u pacjentów chorych na przerzutowego raka okrężnicy lub odbytnicy z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) po niepowodzeniu terapii zawierającej irynotekan. W skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutami raka okrężnicy lub odbytnicy. W ramach badań klinicznych w chemioterapii raka żołądka, raka trzustki.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W przypadku C62 I linia leczenia stanowią – bleomycyna, etopozyd, cisplatyna, ifosfamid. Kolejne linie leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna. Zgodnie z opiniami eksperckimi stosowanie irynotekanu w C62 jest nieuzasadnione. W przypadku C78.7 alternatywne leczenie obejmuje szereg schematów chemioterapeutycznych zawierających 5-FU/LV, oksaliplatynę lub inne substancje biologiczne. Zgodnie z opinią ekspertów w każdym wskazaniu irynotekan może być składnikiem leczenia i możliwe jest stosowanie różnych schematów leczenia o porównywalnej wartości, co uniemożliwia wskazanie technologii mogących ulec zastąpieniu.

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Do analizy włączono głównie przeglądy systematyczne, meta-analizy, przeglądy literatury, rekomendacje, a w przypadku ich braku badania kliniczne o najwyższym stopniu wiarygodności. W przypadku wskazania C78.7 analiza kliniczna oparta jest głównie o badania wtórne, które podobnie jak w przypadku rekomendacji oparte są o leczenie zmian pierwotnych przerzutowych do wątroby. Główne wnioski dotyczą stosowania irynotekanu w schematach w terapii neoadiuwantowej pozwalającej na przeprowadzenie resekcji po uprzednim zmniejszeniu rozmiarów zmiany przerzutowej. Schematy chemioterapeutyczne zawierające irynotekan charakteryzują się innym profilem toksyczności niż schematy oparte o oksaliplatynę. Terapia neoadiuwantowa jest związana z uszkodzeniem wątroby, jednak jest ono specyficzne dla wybranego schematu chemioterapii. W konsekwencji uszkodzenie wątroby może mieć wpływ na śmiertelność okołoperacyjną. Terapia w oparciu o schemat zawierający irynotekan może doprowadzić do tłuszczowego zapalenia wątroby, a oksaliplatynę niedrożności zatok wątrobowych.

Jeżeli chodzi o wskazanie C62 do analizy włączono jedno badanie, w którym irynotekan podawany był samodzielnie pacjentów, u których wystąpił nowotwór zarodkowy z główną lokalizacją w jądrze. W dwóch pozostałych badano terapie skojarzeniowe, a jedną ze stosowanych substancji był irynotekan. Irynotekan w badaniach stosowany był u pacjentów z bardzo złym rokowaniem z obecnością nowotworu zarodkowego z lokalizacją w jądrze, oraz przerzutami do innych części organizmu, u których nie było odpowiedzi na leczenie I linii, II linii, oraz u których wystąpiły nawroty choroby. Zgodnie z odnalezionymi informacjami, a także opiniami ekspertów stosowanie irynotekanu w C62 nie ma uzasadnienia. Dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań z losowym doбором chorych lub grupą kontrolną, które potwierdziłyby wartość stosowania irynotekanu u chorych na raka jądra. Dane dotyczące skuteczności stosowania irynotekanu pochodzą z kilku badań II fazy obejmujących grupy kilkunastu pacjentów, bez losowego doboru chorych i bez porównania z grupą kontrolną.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Produkty lecznicze zawierające irynotekan aktualnie finansowane są w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.).

Wnioskowana substancja została finansowana u jednego pacjenta w roku 2012 we wskazaniu C62 na kwotę 5200 PLN, w roku 2013 u dwóch pacjentów we wskazaniach C62 oraz C78.7 na kwoty odpowiednio 3600 PLN i 4114,8 PLN.

Produkty lecznicze zawierające irynotekan są refundowane w Australii i Nowej Zelandii, koszt ponoszony przez pacjenta nie przekracza odpowiednio kwoty ok. 100 PLN i 60 PLN we wskazaniach ujętych w charakterystyce produktu leczniczego.

## **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono rekomendacji poświęconych wyłącznie leczeniu wtórnych nowotworów złośliwych wątroby, odnaleziono rekomendacje dotyczą zmian pierwotnych, które często w zaawansowanym stadium choroby dają przerzuty do wątroby. Odnaleziono rekomendacje dot. zmian przerzutowych do wątroby w publikacjach poświęconych leczeniu raka jelita grubego, raka żołądka oraz raka trzustki – łącznie 11 rekomendacji klinicznych. Żadna z odnalezionych rekomendacji dotycząca opieki nad pacjentem z TC (PTOK 2013, ESMO 2013, NCCN 2014, NCI 2012, AMA 2008, polskie „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r”) nie zaleca stosowaniu irynotekanu w złośliwym nowotworze jądra.

W przypadku leczenia zaawansowanych form nowotworu jelita grubego często rekomendowanym schematem jest fluorouracyl (w połączeniu z kwasem folinowym) oksaliplatyna i irynotekan. W schematach zawierających irynotekan podkreślano zastosowanie w chemioterapii neoadiuwantowej, która umożliwia w większej liczbie przypadków przeprowadzenie interwencji chirurgicznej zmian przerzutowych pierwotnie nieresekcyjnych. Irynotekan obecny jest w wielu schematach chemioterapeutycznych leczenia początkowego, I oraz II linii leczenia (FOLFIRI). W raporcie HTA terapię zawierającą m.in. irynotekan uznano za efektywną klinicznie i opłacalną.

W przypadku leczenia zmian przerzutowych nowotworu złośliwego trzustki (NCCN 2012) akceptowalnymi schematami leczenia, u pacjentów z dobrymi wynikami leczenia, pierwszym wskazanym schematem (sklasyfikowanym do pierwszej kategorii dowodów naukowych) jest FOLFIRINOX, zawierający m.in. irynotekan. W terapii zaawansowanego raka żołądka irynotekan został poddany ocenie klinicznej w terapiach drugiej linii. Terapia w schemacie FOLFIRI była skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów cierpiących na zaawansowaną i przerzutową formę raka żołądka nie leczonych wcześniej fluoropirymidynami. W przypadku irynotekanu (poddanego ocenie wraz z innymi cytostatykami w badaniach RCT II i III fazy) nie odnaleziono dowodów pierwszej kategorii na to, że stosowana terapia irynotekaniem przedłuża przeżycie, dlatego też zalecany jest on w leczeniu w drugiej bądź trzeciej linii zaawansowanego nowotworu bądź dającego przerzuty.

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

## **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu AOTM-OT-431-48/2013, Irinotekan - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra (ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C78.7), styczeń 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.