



## **Rekomendacja nr 174/2013**

**z dnia 10 grudnia 2013 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

#### **w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: epoetyna beta w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 D41.**

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej: epoetyna beta w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 D41.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „Epoetyna beta w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 D41” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Przegląd systematyczny Cochrane Tonia 2012 sugeruje, że pomimo pozytywnej odpowiedzi hematologicznej, zmniejszenia potrzeby przetoczenia czerwonych krwinek oraz poprawy jakości życia (zmniejszenie uciążliwości symptomów powiązanych z anemią i zmęczeniem), zastosowanie czynników stymulujących erytropoezę (ESA) (w tym epoetyny beta) u pacjentów z chorobą nowotworową, wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością podczas badania i zmniejszonym przeżyciem całkowitym. Wyniki metaanalizy wskazują również na wystąpienie zwiększonego ryzyka zdarzeń zakrzepowych przy zastosowaniu czynników stymulujących erytropoezę.

#### **Przedmiot wniosku**

Pismem z dnia 15.10.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Epoetyna beta w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D41, na podstawie art. 31 e ustawy 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.).



## **Problem zdrowotny**

### Rak nerki

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Rak nerkowokomórkowy to najczęstszy typ litego guza stanowiący około 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 roku w Polsce zanotowano 4164 nowe zachorowania (2469 u mężczyzn i 1695 u kobiet) i 2563 zgony (odpowiednio, 1574 i 989) spowodowane RCC. Wiele guzów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych (USG jamy brzusznej lub KT) wykonywanych z innych przyczyn. Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę terapii RCC. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji.

### Rak miedniczki nerkowej i moczowodów

Rak miedniczki nerkowej oraz rak moczowodu stanowią około 5% guzów nerek oraz mniej niż 1% nowotworów układu moczowo-płciowego. Najczęściej występują nowotwory przejściowonabłonkowe (TCC – ang. *transitional cell carcinoma*). TCC górnych dróg moczowych często jest procesem wielo-ogniskowym.

Do najczęstszych objawów należy krwimocz, występuje u około 70-95% pacjentów. Ból w miejscu łączenia połączenia miedniczki nerkowej i moczowodu częściej skojarzony jest z zatorami, rzadziej z wystąpieniem guza (występuje u około 8-40% pacjentów). Objawy podrażnienia pęcherza moczowego występują u około 5-10% pacjentów. Badanie fizykalne zazwyczaj nie wykrywa nowotworu, jedynie w przypadku u około 10-20% pacjentów gdzie zareportowano wodonercze.

Podstawową metodą leczenia nowotworu miedniczki nerkowej jest nefroureterektomia (operacja usunięcia nerki wraz z moczowodem i rozetą pęcherza moczowego). Zalecane jest usunięcie całego moczowodu. Ryzyko nawrotu jest dużo większe u pacjentów, u których zastosowano leczenie oszczędzające nerkę. Większość nowotworów reagują na leczenie pochodnymi platyny. Lepsze wyniki daje terapia w skojarzeniu z innymi lekami (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) niż monoterapia.

### Rak pęcherza moczowego

Częstość występowania raka pęcherza (BCa, ang. *bladder cancer*) znacząco wzrasta. Obecnie w Europie rak pęcherza moczowego jest 4 pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn i 8 wśród kobiet — w 2000 roku zarejestrowano 101 000 zachorowań i 37 000 zgonów — w Europie stanowi 5–10% wszystkich nowotworów złośliwych. Ryzyko rozwoju raka pęcherza poniżej 75 roku życia wynosi 2–4% u mężczyzn i 0,5–1% u kobiet.

W Polsce w 2008 roku zarejestrowano 1282 zachorowania na raka pęcherza moczowego u kobiet oraz 4539 u mężczyzn, standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi odpowiednio 3,3 oraz 16,5/100 tys./rok). W tym samym czasie zanotowano 653 zgony u kobiet i 2354 zgony wśród mężczyzn (standaryzowany współczynnik umieralności wynosi odpowiednio 1,4 oraz 8,2/100 tys./rok). Wiek, w którym najczęściej rozpoznaje się BCa u obu płci, zawiera się w przedziale 65–70 lat.

Najczęstszym typem histologicznym raka pęcherza jest rak wywodzący się z nabłonka przejściowego (stwierdzany u > 90% chorych) — kolejnymi są rak płaskonabłonkowy i rak gruczołowy. Najczęstszym objawem raka pęcherza jest krwimocz. Nie ma zależności pomiędzy nasileniem krwimoczu a wielkością guza oraz stopniem zaawansowania nowotworu.

U chorego zgłaszającego się z powodu krwimoczu należy wykonać podstawowe badania laboratoryjne krwi, badanie ogólne moczu, RTG klatki piersiowej oraz USG przepowłokową (TAUS, ang. *transabdominal ultrasound*) jamy brzusznej i narządów moczowych. Prawidłowy wynik TAUS nie zwalnia od wykonania urografii.

U około 75–85% chorych rak w chwili rozpoznania ma charakter powierzchniowy i jest ograniczony do błony śluzowej (Ta–Tis) lub podśluzowej (T1) (ang. *non-muscle invasive bladder cancer*). U pozostałych 15–25% chorych stwierdza się naciekanie błony mięśniowej lub przerzuty do węzłów chłonnych (T2–T4, N+).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość. Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek. Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza <sup>59</sup>Fe. *In vitro*, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania <sup>3</sup>H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka. Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Według opinii Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej ze względu na fakt, że stosowanie epoetyny beta nie jest wskazane w leczeniu nowotworów o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych nie jest możliwe wskazanie komparatorów.

W wykazie leków refundowanych, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych znajdują się dwie substancje, które podobnie jak epoetyna beta są czynnikami stymulującymi erytropoezę: darbepoetyna alfa oraz epoetyna alfa.

### **Skuteczność kliniczna**

Odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą Cochrane Tonia 2012. Na jego podstawie można wnioskować, że stosowanie ESA znacząco zmniejsza potrzebę transfuzji czerwonych krwinek i pozytywnie wpływa na odpowiedź hematologiczną u pacjentów z rakiem. Wyniki metaanalizy wskazują, że stosowanie ESA wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością podczas badania oraz zmniejszeniem przeżycia całkowitego (OS). Dane były niewystarczające, aby ocenić wpływ ESA na odpowiedź guza, zgodnie z wynikami przeglądu, istotny statystycznie i klinicznie jest wpływ podawania ESA na jakość życia (QoL) i specyficzne symptomy powiązane z anemią i zmęczeniem (FACT-An). Symptomy powiązane ze zmęczeniem stały się mniej uciążliwe po włączeniu do leczenia ESA w porównaniu do grupy kontrolnej (MD=2,08; 95% CI: 1,43; 2,72). Wynik ten nie osiągnął granicy istotności klinicznej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Wyniki metaanalizy przeglądu Tonia 2012 wskazują, że stosując ESA zwiększa się ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych oraz część badań sugeruje również większe ryzyko nadciśnienia oraz trombocytopenii lub krwotoku.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego do najczęstszych działań niepożądanych po zastosowaniu leku epoetyna beta zalicza się: nadciśnienie tętnicze, incydent zakrzepowozatorowy, ból głowy.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Obecnie epoetyna beta (NeoRecormon®) jest objęta pełną refundacją we wskazaniach:

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci;
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego);
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.

Otrzymane od Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dane wskazują, iż w 2012 roku oraz pierwszym półroczu 2013 roku epoetyna beta we wskazaniu ICD-10 D41 (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych) leczona była jedna osoba. Koszt poniesiony przez NFZ w tym okresie wyniósł 21 870,00 zł.

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

National Institute of Health and Care Excellence (NICE) nie zaleca stosowania w leczeniu anemii wywołanej terapią raka, poza przypadkami wymienionymi poniżej:

1. Stosowanie ESA w skojarzeniu z podawanym dożylnie żelazem jest rekomendowane, jako jedna z opcji w leczeniu anemii wywołanej terapią raka u kobiet przyjmujących platynopochodną chemioterapię w raku jajnika, a ich poziom Hb jest równy lub niższy 8 g/100 ml. Zastosowanie ESA nie wyklucza użycia innych metod leczenia anemii, włączając transfuzję krwi w razie konieczności.
2. Zastosowanie ESA wraz z dożylnie podanym żelazem jest możliwe u osób, których nie można poddać transfuzji krwi, a anemia wywołana leczeniem raka może mieć duży wpływ na przeżycie pacjenta.
3. Stosowanie u pacjentów, którym aktualnie podaje się ESA w celu zmniejszenia anemii wywołanej leczeniem raka, ale niespełniających kryteriów 1 i 2.

W przeglądzie „*Overview of Systematic Review and Economic Evaluation of Erythropoiesis-Stimulating Agents for Anemia of Cancer or of Chemotherapy*” Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) stwierdziło, że stosowanie ESA u pacjentów z rakiem prowadziło do klinicznej poprawy jakości życia oraz zmniejszało potrzebę transfuzji czerwonych krwinek. Użycie ESA wiązało się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności oraz wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, a wskaźniki użyteczności kosztowej przekroczyły powszechnie akceptowalne standardy. Nie odnaleziono dowodów, które stanowiłyby o różnicach w ryzyku albo korzyściach terapii z użyciem ESA wśród pacjentów stosujących bądź niewskazaną technologię w raku. CADTH doradza ponowną ocenę istniejących wytycznych.

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.10.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLD-460-19199-31/DJ/13), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie epoetyny beta w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D41-rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e 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.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 257/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Epoetyna Beta we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D41”.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 257/2013 z dnia 10 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Epoetyna Beta we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D41”.
2. Raport Nr: AOTM-BP-431-10/2013. Stosowanie epoetyny beta w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 D41. Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.